Zum Problem der Antikörperbildung gegen Insulin

Günter Möckel
aus Nürnberg

1958

1957 №199

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. N. H e n n i n g

Zum Problem der Antikörperbildung gegen Insulin.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Günter M ö c k e l
aus Nürnberg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. N. H e n n i n g
Referent: Professor Dr. N. H e n n i n g
Tag der mündlichen Prüfung: 6.8.1957

Inhaltsangabe.

Seite

I. Insulinallergie und Insulinresistenz 4
1. Zur Definition 4
2. Ihre Ursache (Ergebnisse der Literatur) 6
3. Zum Nachweis der Insulinallergie und Insulinresistenz bedingenden Faktoren 9

II. Material und Untersuchungsmethodik 11
1. Klinisches Krankengut 11
2. Untersuchungsmaterial 11
a) Antigene (Insulin, Pankreas-, Leberextrakt, Rinder-, Schweine-, Pferdesera und Streptokokkenextrakt) 11
b) Antikörperhaltiges Serum 12
3. Untersuchungsmethodik (BOYDEN-Test) 12

III. Ergebnisse 15
1. Untersuchungsergebnisse bei Diabetikern unter Verwendung von
a) Insulin als Antigen 15
b) Pankreasextrakt als Antigen 22
c) Leberextrakt als Antigen 22
d) Verschiedenen Antigenen (Rinder-, Schweine-, Pferdesera und Streptokokkenextrakt) 22
e) Ergebnisse einer Versuchsreihe mit dem COOMBS-Test an Stelle der passiven Hämagglutinationsmethode 22
2. Untersuchungsergebnisse bei Nicht-Diabetikern ... 22

IV. Diskussion 23
1. Eigene Ergebnisse 23
2. Allergie und Resistenz und ihre ursächlichen Faktoren 26

V. Zusammenfassung 33

VI. Literaturhinweise 35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548205_0089

I. Insulinallergie und Insulinresistenz.

1. Zur Definition.

Überempfindlichkeit und Resistenz gegen Insulin sind in der Diabetes-Therapie bekannt. Zahlreiche Veröffentlichungen weisen auf diese Probleme hin. Im allgemeinen sind beide, Insulin-Allergie und Insulin-Resistenz, voneinander zu trennen.

Insulinallergie.

1932 teilten ALLEN und SCHERER (4) die Insulinallergie in folgende drei Gruppen ein, die in spätere Arbeiten übernommen wurden (75, 106).

A. Leichte lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Stechende oder brennende Schmerzen treten 1-2 Stunden nach der Insulin-Injektion auf, gefolgt von einer Rötung und Induration. Das Maximum der Reaktion liegt zwischen 12 und 24 Stunden. Abklingen um den 3. Tag. Diese Gruppe umfaßt etwa 85 % der überempfindlichen Patienten (4, 11, 25, 42, 64, 82, 102, 106, 130).

B. Schwere lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Sie stellen eine schwere Form der unter A. beschriebenen Symptome dar, mit heftigen Schmerzen an der Injektionsstelle und einer ausgeprägten Induration; gelegentlich mit Urticaria, Erythem oder Hautpigmentation im lokalen Bereich. Die Indurationen bestehen zumeist über Wochen und verschwinden oft erst nach Monaten. 10-15 % der überempfindlichen Patienten (54, 126, 129, 130, 148, 158).

C. Allgemeine oder Systemreaktionen zusammen mit lokalen Symptomen.

Sie treten erst nach einigen Insulin-Injektionen auf oder bei Wiederaufnahme der Insulinbehandlung und bestehen in ausgesprochenen Schockzuständen oder Schockfragmenten, für die eine Ausschüttung histaminartiger Substanzen verantwortlich zu sein scheint, da die Histaminwirkung mit den von ALLEN und SCHERER (4) beobachteten Symptomen übereinstimmt.

Und zwar kommt es dabei zu:

A) Dilatation der Arteriolen, Kapillaren und Venolen, wodurch die Kreislauferscheinungen wie Blässe, Tachycardie, Blutdruckabfall, schwacher Puls und Kollaps bedingt sind.

B) Permeabilitätssteigerung der Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Sie führt zu den Hauterscheinungen wie Urticaria, Oedemen (Zunge, Kehlkopf, Lunge, Gesicht und Schleimhäuten), Pruritus und (nicht-thrombocytopenischer) Purpura (80, 87).

C) Tonuserhöhung der gesammten glatten Muskulatur: Bronchialasthma, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Krämpfe und Diarrhoe.

D) Verengerung der Coronarien, was vor allem von WECHSLER u. Mitarb. (155) beobachtet wurde.

Diese Gruppe umfaßt 0,1 - 1 % der überempfindlichen Diabetiker (4, 11, 13, 20, 21, 26, 28, 34, 42, 49, 53, 63, 69, 71, 80, 81, 83, 87, 94, 96, 102, 104, 112, 117, 125, 145, 148, 149, 155, 156, 158).

Bis 1950 wurden, wie LJUNG (87) fand, nicht mehr als 70 Patienten mit allergischen Systemreaktionen bekannt, etwa ebensoviel wie Insulin-Resistente. Erstere zeigen im übrigen nach JASUNA (71) in der Mehrzahl eine allergische Anamnese.

Insulinresistenz.

1941 definierten MARTIN und Mitarb. (99) den Begriff der Insulinresistenz. Sie bezogen sich dabei auf ROOT (112), der aus dem Insulinbedarf pankreatektomierter Hunde die täglich benötigte Insulinmenge des Menschen berechnet und mit 200 bis 300 E. angegeben hatte.

Mehrere Autoren (29, 67, 69, 139, 141) übernahmen diese Definition und präzisierten sie im Hinblick auf eine vergesellschaftete Acidose. So versteht man heute im allgemeinen unter INSULINRESISTENZ einen mindestens 48 stündigen Zustand, bei dem mehr als 200 E. Insulin/Tag benötigt werden, um den Blutzuckerspiegel - bei Fehlen einer Acidose - merklich zu senken. In dieser Form umfaßt die Definition auch die insulinrefraktären Zustände in der Insulin-Schocktherapie bei Stoffwechselgesunden (12, 76, 116).

Eine Insulinmenge von 200 oder mehr Einheiten bei der Definition der Resistenz hält HAUNZ (60) allerdings für zu

hoch, da pankreatektomierte Menschen nur 35 - 50 E. Insulin benötigten (32, 48, 153). Für letztere Tatsache aber sind nach SHERRILL und LAWRENCE jr. (139) vor allem die geringe Nahrungsaufnahme und der schwer kachektische Zustand dieser Patienten verantwortlich, während - wie sie annehmen - für Gesunde Produktion und Bedarf an Insulin höher liegen.

Wie HAUNZ (60) sowie später DAVIDSON und EDDLEMAN (29) aus Zusammenstellungen der bisher beschriebenen Insulinresistenten ableiten, besteht keine Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Die Insulinresistenz tritt häufiger bei mittelschwerem Diabetes auf. Ihr Beginn und Ende sind nicht vorherzusagen und können akut oder allmählich einsetzen.

Als kürzeste Dauer wurden 15 Tage, als längste 6 Jahre beobachtet. Die größte, innerhalb 24 Stunden verabreichte Insulin-Dosis waren 5820 E. SHEPPARD (138) gab einem comatösen Diabetiker während 26 Stunden 56.080 E. Insulin und konnte ihn dadurch am Leben erhalten.

Solche und andere Beobachtungen unterstützen neuerdings die Meinung, daß kein resistenter Patient völlig insulinrefraktär ist, vielmehr sei jede Resistenz zu überwinden, wenn entsprechend Insulin zugeführt wird (60, 139). Nach überstandener Resistenz kann der Insulinbedarf auf 50 - 100 E. sinken (32, 138, 139, 140). Gelegentlich wird sogar kein exogen zugeführtes Insulin mehr benötigt und eine Dosis bis zu 10 E. Insulin kann einen hypoglykämischen Schock hervorrufen (59, 60, 62, 100).

2. Ihre Ursache.

Als Ursache für Allergie und Resistenz gegen Insulin hat man, neben anderen Faktoren (SMELO, 141), eine Antikörperbildung gegen Insulin angeschuldigt, die wiederum naturgemäß die Antigenität des Insulins voraussetzt, sodaß letztlich das Insulinmolekül verantwortlich zu machen ist, da ihm als Protein von vielen Autoren (8, 9, 72, 84, 104, 142, 151, 152, 155) zwar schwache, aber eindeutig antigene Eigenschaften zugesprochen werden.

Nachdem SANGER u. Mitarb. (114, 119, 120, 121, 122, 123, 124) die genaue Molekülstruktur und damit das Molekulargewicht von Rinder-Insulin geklärt hatten, war es BROWN, SANGER u. Mitarb. (19) 1955 möglich, die Ergebnisse von HARFENIST und CRAIG (56, 57) zu präzisieren, die in der kleineren Komponente der im Gegenstromprinzip aufgetrennten Insuline von verschiedenen Arten geringe Unterschiede aufzeigten. BROWN, SANGER u. Mitarb. (19) fanden, daß die größere, die Phenylalanylkette von Rinder-, Schweine- und Schaf-Insulin für alle identisch ist, das heißt sie ermittelten die gleichen Aminosäuren in dieser Kette. Für die kleinere Glycylkette gilt dasselbe, ausgenommen die 3 Aminosäuren in Stellung 8 - 10. Beim Rinder-Insulin ist die Folge: Ala.-Ser.-Val., beim Schwein: Thr.-Ser.-Ileu., beim Schaf: Ala.-Gly.-Val. Das hormonal wirksame Prinzip scheint keiner einzelnen Gruppe, sondern dem ganzen Insulinmolekül zuzukommen (56, 57, 120, 132) und nach LINDNER (86) steht fest, daß die geringen Unterschiede in der Aminosäuren-Zusammensetzung der Insuline von verschiedenen Arten keinen Einfluß auf die physiologischen und immunologischen Eigenschaften des Insulins haben. Allerdings glauben ARQUILLA und STAVITSKY (8, 9) artspezifische Antikörper gegen Insuline von verschiedenen Tierarten nachgewiesen zu haben.

In Anbetracht des niedrigen Molekulargewichtes von Insulin tritt - in Übereinstimmung mit RAUSCH-STROOMAN und SAUER (110) - die Frage nach der Antigenität des Insulins überhaupt auf. HAUROWITZ (61) und andere Autoren (24, 58, 74, 96, 113, 134, 139) sprechen dem Insulin wegen seines geringen Molekulargewichtes antigene Eigenschaften ab. Diese Ansicht wurde seit der Verwendung von kristallinem Insulin bestärkt, dem ja kaum noch Proteinverunreinigungen anhaften sollten. Mehrere Autoren fanden auch eine Abnahme lokaler und allgemeiner allergischer Reaktionen (6, 11, 36, 73, 149). Dennoch wurden gelegentlich Überempfindlichkeits-Erscheinungen beobachtet, besonders seit Einführung der Depot-Insuline.

1940 veröffentlichten WASSERMANN u. Mitarb. (152) Ergebnisse bei Tierexperimenten, durch die antigene Eigenschaften des Insulins gezeigt werden sollten. Die Verfasser führen in ihrer

Begründung besonders die Ergebnisse bei einem Kaninchen an, welches, außer mit Insulin, auch mit Rinder-Muskel-Extrakt als Antigen bei der Komplement-Bindungs-Reaktion eine starke Fixation zeigte. Sie sättigten dann das Serum mit diesem Antigen ab und erhielten mit dem Extrakt kaum noch eine zweite Fixation, während das gemischte Kristallinsulin noch eine starke Fixation zeigte, womit die Eigenantigenität des Insulins erbracht sein sollte. Da dieses Kaninchen aber mit Mischinsulin immunisiert wurde, stellt dies keinen direkten Antigenitätsbeweis für das Insulin dar. Leider ist auch über den Reinheitsgrad dieser Kristallinsuline nichts ausgesagt.

HARINGTON und CLUTTON u. Mitarb. (23, 24, 58) konnten in Versuchen mit Gelatine und gereinigtem Insulin zeigen - die nach den Verfassern und nach SCHMIDT (132) keinen Antigencharakter tragen -, daß nach Anlagerung von Glucose, Tyrosin oder Thyroxin, die Glucosido-Tyrosyl- und die Thyroxyl-Derivate von Insulin und Gelatine sich als echte Antigene erwiesen, sich diese Eigenschaften aber von dem gekoppelten Glucosido-Tyrosyl oder dem Thyroxin herleiteten und daß die letzteren Elemente es waren, die als Haptene der neuen Substanz wirkten und nicht das Insulin. Da Insulin schon Tyrosin enthält, muß angenommen werden, daß dem Insulin zu seiner Wirksamkeit als Antigen das Kohlenhydrat fehlt.

So soll es gelungen sein, in zahlreichen Fällen von Insulinresistenz neutralisierende Antikörper nachzuweisen (8, 9, 14, 37, 39, 47, 49, 62, 89, 90, 91, 92, 93, 110, 133, 136, 140, 142, 144, 151, 15[illegible], 154).

Während verschiedene Autoren das isolierte Auftreten einer Insulinresistenz beschrieben (10, 16, 22, 27, 28, 30, 33, 45, 47, 50, 60, 67, 73, 75, 85, 97, 98, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 131, 138, 139, 140, 141, 146, 150, 154, 157), beobachteten andere sie im Rahmen einer allgemeinen Allergie gegen Insulin (5, 35, 38, 46, 62, 69, 70, 79, 87, 89, 90, 91, 92, 94, 99, 100, 114, 133, 137, 147).

Die Frage, ob eines der beiden Phänomene das andere bedingt, d.h. ob Allergie Insulinresistenz bzw. umgekehrt Resistenz Insulinallergie hervorruft, glaubte LOWELL (89)

dahingehend entscheiden zu können, daß er den Nachweis zweier Arten von Antikörpern führte, wovon der eine für die allergischen Erscheinungen, der andere für die Resistenz verantwortlich zu machen ist.

DAVIDSON und EDDLEMAN (29) charakterisieren diese von LOWELL (89) nachgewiesenen Antikörper wie folgt:

1. Thermolabile Reagine, die durch den passiven Übertragungsversuch und die Präzipitation demonstriert werden können und für die allergischen Manifestationen verantwortlich sein sollen.

2. Thermostabile insulin-neutralisierende Antikörper, die den blutzuckersenkenden Effekt des Insulins aufheben sollen und im Tierversuch und durch Hämagglutinationsreaktionen nachgewiesen werden können.

DE FILIPPIS und IANNACCONE (37) konnten 1952 in dem durch Salzfraktionierung gewonnenen Gamma-Globulin des Serums eines Insulinresistenten Antikörper gegen Insulin nachweisen. SEHON u. Mitarb. (136) bestätigten 1955 diese Ergebnisse; sie konnten ebenfalls mit der Gamma-β-Globulinfraktion eines durch Zonen-Elektrophorese aufgetrennten Resistenten-Serums insulinneutralisierende Wirksamkeit vergesellschaftet finden.

In diesem Zusammenhang dürfen außerdem LOVELESS und CANN (68) angeführt werden, die 1953 das Serum eines insulin-hyperergischen Patienten elektrophoretisch trennten, wobei sie die Reagine fast ausschließlich in der Beta-Globulinfraktion lokalisiert fanden.

3. Zum Nachweis der Insulinallergie und Insulinresistenz bedingenden Faktoren.

A. Die allergiebedingenden Faktoren (Antikörper) hat man mit verschiedenen Methoden nachzuweisen versucht, so durch:

A') Intrakutanteste (44, 49, 68, 107, 113, 134, 149, 155)
B') PRAUSNITZ-KÜSTNER'schen Versuch (44, 49, 100, 113, 156)
C') Präzipitations-Reaktionen (79, 49)
D') im Tierversuch (8, 9, 39, 110)

B. Insulin-neutralisierende, für die Resistenz verantwortliche Antikörper wurden darzustellen versucht im:

A') Tierversuch.

Die Tiere (Kaninchen, Ratten, Meerschweinchen, Mäuse) wurden immunisiert mit Insulin, Insulin + Adjuvantien oder Insulin + resistentem Serum, sodann eine anaphylaktische Reaktion oder das Fehlen des blutzuckersenkenden Effekts von intravenös, intraperitoneal, intramuskulär oder subcutan injiziertem Insulin registriert (7, 12, 14, 37, 47, 62, 77, 78, 84, 89, 90, 91, 92, 93, 98, 133, 136, 140, 151, 152).

B') Hämagglutinations-Versuch.

Serum von Insulin-Resistenten wurde mit der BOYDEN-Technik, der Komplement-Bindungsreaktion oder dem COOMBS-Test untersucht (8, 9, 32, 142, 144).

C') Koppelung von Tierversuch und Hämagglutination.

Tiere wurden immunisiert und das antikörperhaltige Serum mit Hämagglutinationsmethoden untersucht, um in vitro spezifische insulin-neutralisierende Antikörper nachzuweisen (8, 9, 110, 142, 144, 151, 152).

Auf Grund der hier teilweise mitgeteilten widersprechenden Ansichten und Untersuchungsergebnisse, sollte in vorliegender Arbeit versucht werden, zu diesem Problem erneut Stellung zu nehmen, insbesondere zu der Frage, ob spezifische Antikörper gegen das applizierte Insulin auftreten oder eventuell auch latent nachzuweisen sind; außerdem in wieweit für eine eventuelle Allergie oder Resistenz eine Antikörperbildung in Frage kommt. Letztlich sollte gleichzeitig festgestellt werden, ob sich bei Diabetikern eine Auto-Antikörper-Bildung gegen Pankreasgewebe aufzeigen läßt.

II. Material und Untersuchungsmethodik.

1. Klinisches Krankengut.

Das klinische Krankengut umfaßte 107 Patienten mit Diabetes mellitus und 62 nicht-diabetische Patienten.

Die Diabetiker, etwa 1/3 Männer und 2/3 Frauen, waren im Durchschnitt 55 Jahre alt. Der tägliche Insulinbedarf betrug im Mittel 40 E. Depot-Insulin, wobei 8 E. die kleinste und 200 E. die größte Dosis darstellten. Die durchschnittliche Dauer der Diabetes lag bei 5 Jahren.

Die Nicht-Diabetiker, zur Hälfte Männer und Frauen, waren fast ausschließlich Patienten, die als gemeinsames Symptom eine Dysproteinämie aufwiesen, wobei ihre Erkrankung vorwiegend Leber, Nieren oder Lunge betraf.

2. Untersuchungsmaterial.

A) Als Antigene wurden Altinsulin HOECHST (4o internationale Einheiten pro ccm), Kristall-Insulin* (25 E./mg), ferner Extrakte aus menschlichem Pankreas und Leber verwendet.

Insulin, dessen vollantigene Eigenschaften umstritten sind, und das eines der am besten bekannten Proteine ist (BEST, 15), wurde 1926 erstmals von ABEL (1, 2, 3) in kristalliner Form isoliert. 1931 konnte SCOTT (135) im chemischen und physikalischen Verhalten von Kristall-Insulinen verschiedener Tierarten keine Verschiedenheiten finden. Neben Arbeiten von GUTFREUND (51, 52) 1948 und HARFENIST u. CRAIG (56, 57) 1952, die sich mit dem Molekulargewicht und der Molekülstruktur des Insulins befaßten, konnten SANGER u. Mitarb. (118, 119, 120, 121, 122, 123) und RYLE, SANGER u. Mitarb (114, 124) in systematisch aufeinanderfolgenden Arbeiten die genaue Aminosäurenfolge der beiden ermittelten Polypeptidketten des Insulins und damit das genaue Molekulargewicht für Rinder-Insulin mit 5734 festlegen.

---

* Für dessen Überlassung den Farbwerken HOECHST gedankt sei.

Pankreas und Leber wurden nach entsprechender Vorbereitung gefriergetrocknet und auf diese Weise für die Versuchsanordnung verwendet. Enthielt dieses Gewebe reichlich Organfett, wie etwa das Pankreas, so wurde es kurz mit Äther extrahiert. Ein wässriger Auszug der Organ-Trockensubstanz wurde vor jedem Versuch frisch hergestellt. Dazu wurden ca. 20 - 30 mg der Organtrockensubstanz in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung 24 Stunden bei 37° C extrahiert, zentrifugiert, der Bodensatz verworfen und das Überstehende als Antigenlösung verwandt.

Weiter wurden gegebenenfalls Rinder-, Schweine-, Pferde-Sera und Streptokokkenextrakt als Kontrollantigene gebraucht.

B) Antikörperhaltiges Serum.

Das zu untersuchende Serum der Patienten wurde 30 Minuten bei 56° C gehalten, um das Komplement zu zerstören. (Verbleibt dieses im Serum, so werden die Erythrocyten hämolysiert.) Außerdem wurden Kontrollsera von Gesunden verwandt.

2. Indirekte Hämagglutinationsmethode nach BOYDEN.

Zum Nachweis von Antikörpern hat sich in neuerer Zeit eine von MIDDLEBROOK und DUBOS (101) angegebene Hämagglutinationsreaktion bewährt (8, 9, 127, 142, 143, 144), wobei Erythrocyten mit einem Antigen beladen werden und durch Zugabe von homologem antikörperhaltigem Serum die eintretende Antigen-Antikörperreaktion durch eine Agglutination sichtbar wird. BOYDEN (18) konnte 1951 durch eine Modifikation, bei der die Erythrocyten vor der Antigenbeladung mit Tanninsäure behandelt werden, diese Technik empfindlicher gestalten.

Diese Methode wurde in der von SCHEIFFARTH und FRENGER (128) angegebenen geringfügigen Modifikation für die hier durchgeführten Untersuchungen übernommen.

Im folgenden soll diese kurz dargestellt werden. Hierzu wurden verwandt:

Schaferythrocyten, steril entnommen, defibriniert, 3 mal in physiologischer Kochsalzlösung serumfrei gewaschen und bei + 4° C bis zu 10 Tage aufbewahrt. 4 - 5 Tage alte Erythrocyten erweisen sich als am günstigsten zur Durchführung des Versu-

ches (31), wovon eine 2,5 %ige Suspension in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt wurde.

Tanninsäure in einer Verdünnung von 1:20.000 oder 1:40.000 wurde jeweils frisch zubereitet. Natürliche Tanninsäure eignet sich besser als synthetische.

Als Antigene wurden Alt-Insulin HOECHST (40 E./ccm), Kristall-Insulin (25 E./mg), Pankreasextrakt und Leberextrakt verwandt. Als Kontroll-Antigene dienten gelegentlich: Rinder-, Schweine- und Pferde-Sera und Streptokokkenextrakt.*

Antikörperhaltiges Serum der Patienten in der oben angegebenen Vorbereitung.

Herstellung der antigenbeladenen Erythrocyten (Untersuchungsgang). Je 1 ccm der Blutkörperchen-Aufschwemmung und der Tanninsäure-Verdünnung wurden in Glasröhrchen (10 x 75 mm) 20 Minuten im Brutschrank bei 37° C belassen. Anschließend 15 Minuten bei 2000 U./Min. zentrifugiert und das Überstehende verworfen; die Erythrocyten mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, zentrifugiert wie oben, Abgießen des Überstandes und resuspendiert in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung je Röhrchen.

Zum qualitativen Nachweis der Antikörper genügen 6-8 Röhrchen einer Antigenverdünnungsreihe. Dem ersten Röhrchen werden dabei 0,5 ccm Insulin (20 E.) zugegeben und nach Mischung 1/2 ccm in das nächste Röhrchen übertragen usf. und auf diese Weise eine geometrische Antigen-Verdünnungsreihe hergestellt.

Zur quantitativen Bestimmung des Antikörpertiters wurde in 12 Röhrchen den nicht resuspendierten, bodenständigen Erythrocyten je 1 ccm einer etwa 1:160 verdünnten Antigenlösung (0,25 E./ccm) zugesetzt. Die optimale Antigenverdünnung wurde dabei aus einem vorher durchgeführten qualitativen Versuch ermittelt. Durch kräftiges Schütteln werden die Blutkörperchen jedes Röhrchens resuspendiert und verbleiben 30 Minuten im Brutschrank bei 37° C. Abzentrifugieren bei 2000 U./Min., Abgießen des Überstehenden, Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung, erneut abzentrifugieren und resuspendieren mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

---

* Für deren Überlassung sei den BEHRINGWERKEN an dieser Stelle gedankt.

Nachweis der Antikörper durch die Hämagglutination.

Hierbei wurde im allgemeinen die qualitative Bestimmung durchgeführt, da für den Auto-Antikörper-Nachweis gegen Pankreasgewebe eine Standardisierung des verwandten Antigens praktisch nicht möglich ist. Um eine Vergleichsmöglichkeit mit den Insulinfällen zu haben, wurde daher auch hier die qualitative Untersuchung gewählt.

Zur qualitativen Bestimmung wurden je 0,25 ccm der insulinbeladenen Blutkörperchen aus der Antigenverdünnungsreihe mit 0,25 ccm des zu untersuchenden Serums zusammengegeben und gemischt.

Bei der Titerbestimmung wurden zu dem verdünnten, zu untersuchenden Serum je 0,25 ccm der antigenbeladenen Erythrocyten gegeben, sodaß das Gesamtvolumen 0,5 ccm betrug.

Sodann verblieben die Röhrchen 2 Stunden im Brutschrank bei 37° C. Danach und nach 24 Stunden wurden die Ergebnisse makroskopisch und mikroskopisch untersucht. Zur makroskopischen Ablesung und Einteilung diente die von STAVITSKY (143) angegebene Unterscheidung der Erythrocyten am Boden des Röhrchens, nämlich:

1. Bei Fehlen einer Agglutination bestand eine scharf abgegrenzte Erythrocytenmasse am Boden des Röhrchens (-).

2. Bei mäßig positiver Agglutination beobachtete man einen feinen Film, der die Erythrocytenmasse mit einem Hof umgab (+).

3. Starke Agglutination zeigte sich in einer gleichmäßig verteilten Erythrocytenschicht, bei zunehmender Agglutination war diese gefältelt oder gezähnt (++, +++).

4. Bei maximaler Agglutination fand sich ein zusammenhängendes Erythrocytenklümpchen, das in seiner Gestalt denaturiertem Eiweiß glich und durch Schütteln kaum zu trennen war (++++).

Jedem Test wurden Kontrollen mit nicht antikörperhaltigem Serum oder durch Weglassen einer zur Erythrocytenbeladung notwendigen Phase (Tanninsäure, Antigen) angeschlossen.

III. Ergebnisse.

Neben Verwendung von Insulin als Antigen, zum Nachweis hiergegen gebildeter Antikörper, wurde bei der gleichen Untersuchungsserie das Vorkommen von Organ-Auto-Antikörpern gegen Pankreasgewebe beim Diabetes geprüft. Auf diese Weise ergaben sich in der vorliegenden Arbeit jeweils 2 Untersuchungsgänge. Außerdem diente in den meisten Fällen als Auto-Antikörper-Kontrolle ein Leberextrakt.

1. So wurden während eines Zeitraumes von 16 Monaten 107 Diabetiker in der angegebenen Weise untersucht. Abgesehen von gelegentlichen leichten Lokalreaktionen oder einer schwereren Einstellbarkeit, wurde klinisch bei keinem der insulinbehandelten Diabetiker eine ausgesprochene Insulinallergie oder Insulinresistenz beobachtet.

Die wesentlichen klinischen Daten sind in den nachfolgenden Tabellen I, II und III dargestellt.

A) Aus diesen tabellarischen Zusammenstellungen ergibt sich, daß bei der Verwendung von Insulin als Antigen 24 Patientensera - also knapp 25 % der 107 Diabetiker - eine eindeutig positive Agglutination zeigten. Der tägliche Insulinbedarf dieser als positiv getesteten Patienten schwankte zwischen 20 - 104 E. Depot-Insulin. Bei etwa 3/4 der positiven Diabetiker lag ein gewisser Grad von Insulin-Unempfindlichkeit bzw. sie waren zumindest schwer einstellbar. Der Rest sprach auf Insulin gut an.

Außerdem fanden sich in 90 % Begleitkrankheiten oder Begleitsymptome wie gangränöse Prozesse, Pyodermien, Abszesse, exsudative Pleuritis, chronische Cholecystitis, Cholangitis, chronische Nephritis, Osteoporose, Lebercirrhose, also Prozesse, die im allgemeinen eine Serum-Eiweißverschiebung bedingen.

Hierbei bleibt ein Patient mit mehreren Abszessen zu erwähnen, die inzidiert werden mußten und dessen Serum bei einem 1. Test deutlich positiv reagierte. Eine 2. Untersuchung nach 8 Tagen zeigte eine abgeschwächte Reaktion und ein 3. Versuch nach Abszessheilung 4 Wochen später ergab einen negativen Ausfall. Der Patient war während dieser Zeit auch zunehmend wiederum insulin-empfindlicher geworden.

TABELLE I

Klinische Daten und Untersuchungsergebnisse bei Diabetikern.

NR.	NAME	ALTER	DAUER D. DIABETES	INSULIN TÄGLICH	BEGLEITKRANKHEITEN BEGLEITSYMTOME	BOYDENTEST * INSUL.	PANKR.	LEBER
1.	GRA.	48	6 MONATE	48 E. DEPOT		–		
2.	BÖH.	72	3 MONATE	40 . DEPOT		–		
3.	STO.	55	4 JAHRE	8 . DEPOT		–		
4.	MER.	55	16 JAHRE	40 . DEPOT		–		
5.	LUT.	20	8 TAGE	200 E. ALT		–		
6.	HOL.	55	4 JAHRE	52 E. DEPOT	ZUSTAND N. CHOLECYSTITIS	++		
7.	BAT.	74	4 JAHRE	12 . DEPOT		–		
8.	MAI.	60	5 MONATE	52 . DEPOT		–		
9.	SCH.	60	16 JAHRE	36 . DEPOT	KATARAKTA DIABETICA	+++		
10.	ROM.	67	1 JAHR	32 . DEPOT		–		
11.	PFI.	58	3 JAHRE	8 E. DEPOT		–		
12.	MER.	44	1 JAHR	68 . DEPOT		–		
13.	MEI.	55	15 JAHRE	20 . DEPOT		–		
14.	ZEI.	57	2 JAHRE	60 E. DEPOT	PLEURITIS EXSUDATIVA	+		
15.	WÜS.	73	10 JAHRE	20 E. ALT		–		
16.	BEI.	60	1 MONAT	80 E. ALT	COMA	–		
17.	HEI.	68	6 JAHRE	40 E. DEPOT		–		
18.	SCH.	24	3 WOCHEN	48 E. DEPOT		–		
19.	HAS.	67	5 JAHRE	92 E. DEPOT	OSTEOPOROSE, Z.N.CHOLECYSTIT.	++		
20.	HES.	17	3 WOCHEN	36 E. DEPOT		–		
21.	MAY.	65	2 MONATE	20 E. DEPOT		–		
22.	SCH.	69	11 JAHRE	28 E. DEPOT		–		
23.	MEI.	50	4 WOCHEN	16 . DEPOT		–		
24.	FHE.	56	8 TAGE	16 . DEPOT	PYODERMIE, ABSZEDIERUNG	++	++	
25.	STE.	64	4 WOCHEN	60 . ALT		–		
26.	HOF.	50	5 JAHRE	40 E. DEPOT	GLOMERULONEPHROSE, HOCHDRUCK	–		
27.	LUM.	36	12 JAHRE	72 E. DEPOT		–		
28.	LIN.	68	1 MONAT	16 . DEPOT		–		
29.	KOC.	54	10 JAHRE	40 E. DEPOT	FETTLEBER, MITRALVITIUM	+++		
30.	HEL.	70	2 MONATE	20 . DEPOT	RL. FÜD ISCHAMISCHE NEKROSE	+		
31.	VEIT.	54	5 JAHRE	50 E. COMB.		–	–	
32.	BAR.	40	2 WOCHEN	48 E. DEPOT		–	–	
33.	BRE.	46	14 TAGE	DIÄTETISCH	CHRON. NEPHRITIS	++++	++++	++++
34.	KOH.	14	10 JAHRE	60 E. DEPOT		---	–	
35.	LOD.	44	20 JAHRE	44 . DEPOT	OP. EINES KATARAKTS	–	–	
36.	KUB.	20	60 MONATE	64 E. DEPOT		–	–	
37.	ZEL.	50	4 WOCHEN	48 . DEPOT		+	+	
38.	BEI.	64	5 WOCHEN	DIÄTETISCH		–	–	
39.	RAM.	42	2 WOCHEN	20 . DEPOT		–	–	
40.	MAM.	51	7 JAHRE	48 E. DEPOT	ABGEHEILTE OSTEOMYELITIS	+	+	+
41.	GRE.	67	1 WOCHE	20 . DEPOT		–	–	
42.	KIE.	65	36 JAHRE	20 E. DEPOT		–	–	
43.	LEI.	25	1 WOCHE	48 E. DEPOT		–	–	
44.	ERB.	26	12 JAHRE	40 E. DEPOT		–	–	
45.	MEX.	66	15 JAHRE	30 E. DEPOT		–	–	
46.	WAG.	49	5 MONATE	DIÄTETISCH		–	–	
47.	SCH.	40	1 MONAT	DIÄTETISCH		–	–	
48.	WIE.	67	1 WOCHE	32. E. HORM		–	–	
49.	KNA.	44	10 JAHRE	48 E. DEPOT		–	–	
50.	RAM.	76	4 JAHRE	36 E. DEPOT	COLI- INFEKT D. GALLENBL.	++	++	
51.	PRI.	50	1 JAHR	52 E. DEPOT		–	–	
52.	NÜL.	27	6 JAHRE	52 E. COMB.		–	–	
53.	FIE.	66	2 JAHRE	16 . DEPOT		–	–	
54.	FLE.	81	20 JAHRE	28 E. DEPOT		–	–	

* BEI FEHLEN EINES ZEICHENS WAR DIE UNTERSUCHUNG MIT DEM BETREFFENDEN ANTIGEN AUS ÄUSSEREN GRÜNDEN NICHT MÖGLICH.

TABELLE I (FORTSETZUNG)

NR.	NAME	ALTER Jt	DAUER D. DIABETES	INSULIN TÄGLICH ♀	BEGLEITKRANKHEITEN BEGLEITSYMTOME	BOYDEN-TEST INSUL.	PANKR.	LEBER
55.	REI.	62	20 JAHRE	40 E. DEPOT		-	-	
56.	SCH.	47	2 JAHRE	60 E. DEPOT	VERDACHT AUF LUNGEN-CA	++	++	++
57.	BRA.	56	1 WOCHE	20 E. DEPOT		-	-	
58.	GRE.	73	2 JAHRE	DIÄTETISCH		-	-	
59.	EGE.	60	2 JAHRE	60 DEPOT E.		-	-	-
60.	MAY.	54	9 JAHRE	52 E. DEPOT		-	-	-
61.	KUR.	52	2 JAHRE	80 E. DEPOT	HYPOPHYSENADENOM, AKROMEGAL.	+++	+++	+++
62.	EKE.	43	1 JAHR	20 E. DEPOT		+	+	
63.	FEH.	53	2 WOCHEN	(BZ 55 TAB.)		-	-	-
64.	KÖH.	34	2 WOCHEN	DIÄTETISCH	STRUMA, HYPERTHYREOSE	++	++	
65.	PIF.	59	23 JAHRE	56 E. DEPOT		-	-	
66.	KEI.	63	3 JAHRE	40 E. DEPOT		-	-	
67.	DUT.	64	2 JAHRE	BZ 55 TAB.		-	-	
68.	PFE.	84	3 MONATE	20 E. DEPOT		-	-	
69.	WEL.	44	5 JAHRE	16 E. DEPOT		-	-	
70.	SIE.	65	1 JAHR	104 E. DEPOT	CHRON. TONSILLITIS	+	+	++
71.	GRO.	53	2 WOCHEN	DIÄTETISCH		-	-	-
72.	SLU.	55	5 JAHRE	20 E. DEPOT		-	-	-
73.	KLI.	64	2 WOCHEN	DIÄTETISCH		-	-	-
74.	GRE.	76	1 MONAT	20 E. DEPOT	LUNGENSTAUUNG, -OEDEM	+	+	+
75.	RUP.	70	1 JAHR	16 E. DEPOT		-	-	
76.	BAS.	60	5 JAHRE	40 E. DEPOT		-	-	
77.	KIR.	60	2 WOCHEN	32 E. DEPOT		-	-	
78.	MEY.	65	4 JAHRE	60 E. DEPOT		-	-	
79.	HAS.	55	2 WOCHEN	20 E. DEPOT		-	-	
80.	BRE.	65	2 JAHRE	12 E. DEPOT		-	-	-
81.	KEL.	56	6 MONATE	40 E. DEPOT		-	-	-
82.	SEC.	69	2 WOCHEN	12 E. DEPOT	PROSTATAHYPERTROPHIE	++	++	++
83.	KUB.	65	1 JAHR	40 E. DEPOT		-	-	
84.	HOY.	56	2 MONATE	60 E. DEPOT		-	-	
85.	KRA.	70	5 JAHRE	40 E. DEPOT		-	-	
86.	UBE.	26	20 JAHRE	30 E. DEPOT		-	-	
87.	REI.	72	3 WOCHEN	16 E. DEPOT		-	-	
88.	WIT.	62	1 JAHR	DIÄTETISCH		-	-	
89.	RIT.	18	6 JAHRE	60 E. DEPOT		-	-	
90.	GER.	57	8 TAGE	40 E. DEPOT	CHOLANGITIS	+	+	
91.	SCH.	63	1 JAHR	24 E. DEPOT	DEKOMP. MITRALVITIUM	+++	+++	++++
92.	ERL.	63	2 JAHRE	24 E. DEPOT		-	-	
93.	BAI.	63	10 JAHRE	48 E. DEPOT		-	-	-
94.	HAN.	54	7 JAHRE	60 E. DEPOT		-	-	
95.	TIT.	58	5 JAHRE	40 E. DEPOT	DIABETISCHE GLOMERULOSKLER.	+	+	++
96.	BRE.	44	1 WOCHE	32 E. DEPOT		-	-	
97.	FRO.	30	1 JAHR	40 E. DEPOT		-	-	
98.	PET.	43	1 JAHR	DIÄTETISCH		-	-	-
99.	PRÖ.	70	6 JAHRE	60 E. DEPOT		-	-	-
100.	KNO.	66	7 JAHRE	20 E. DEPOT	MAGENULCUS	+++	+++	++++
101.	WIE.	61	5 JAHRE	16 E. DEPOT		-	-	-
102.	BAU.	58	3 JAHRE	48 E. DEPOT		-	-	-
103.	BAUM	58	25 JAHRE	24 E. DEPOT	ZUST. N. CHOLECYSTEKTOMIE	+	+	
104.	SEB.	66	1 JAHR	40 E. DEPOT		-	-	
105.	KAM.	68	10 JAHRE	68 E. DEPOT	GANGRAN	++	++	+++
106.	KOM.	57	3 JAHRE	60 E. DEPOT	FURUNKEL	-	-	
107.	DON.	38	14 JAHRE	90 E. DEPOT		-	-	

TABELLE II

KLINISCHE DATEN UND UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE DER DIABETIKER, DIE MIT DEM BOYDEN-TEST EINE POSITIVE REAKTION ERGABEN.

NR.	NAME	BEGLEITKRANKHEITEN BEGLEITSYMTOME	INSULIN TÄGLICH	TAK.	THYMOL	ZINK-SULF.	REST-N	PROTEIN-URIE
1.	B.C.	CHRONISCHE NEPHRITIS	DIÄTETISCH	70	9,0	10,0	[illegible]	FLOCKG.
2.	D.M.	ZUSTAND N. COLECYSTEKTOMIE	24 E. DEPOT	Ø	7,5	6,0	[illegible]	Ø
3.	E.D.		20.E. DEP.	Ø	13,0	8,5	[illegible]	Ø
4.	E.H.	PYODERMIE, ABSZEDIERUNG	68 E. DEP.	Ø	2,0	2,0	[illegible]	Ø
5.	G.H.	CHOLANGITIS, CHOLECYSTOPATHIE	40 E. DEP.	80	8,0	9,0	[illegible]	Ø
6.	G.K.	LUNGENSTAUUNG, LUNGENOEDEM	20 E. DEP.	Ø	6,5	7,0	----	LEICHT OP
7.	H.W.	ABGEHEILTE OSTEOMYELYTIS	36 E. DEP.	Ø	5,0	6,0	----	Ø
8.	H.M.	OSTEOPOROSE, CHOLECYSTEKTOMIE	92 E. DEP.	Ø	10,8	10,2	36,0	Ø
9.	H.E.	DURCHBLUTUNGSSTÖRUNG, GANGGRÄN	20 E. DEP.	Ø	7,5	4,5	21,0	LCHT. OP
10.	H.A.	CHOLECYSTITIS	52 E. DEP.	Ø	12,5	5,0	41,0	OPAL.
11.	K.A.	KATARAKT, GANGRÄN	68 E. DEP.	Ø	4,5	5,0	37,6	Ø
12.	K.D.	MAGENULCUS	20 E. DEP.	Ø	13,0	13,0	----	Ø
13.	K.A.	FETTLEBER, COMB. MITRALVITIUM	40 E. DEP.	70	8,0	8,0	----	LCHT.OP.
14.	K.R.	STRUMA, HYPERTHYREOSE	DIÄTETISCH	Ø	8,5	9,5	30,4	OPAL.
15.	K.L.	HYPOPHYSENADENOM, AKROMEGALIE	80 E. DEP.	Ø	8,5	4,5	----	Ø
16.	R.T.	COLI INFEKT DER GALLENBLASE	DIÄTETISCH	90	16,5	10,0	----	OPAL.
17.	S.R.	HYPERTONIE	36 E. DEP.	Ø	11,0	9,0	34,0	FLOCKG.
18.	S.H.	VERDACHT AUF LUNGENCARZINOM	60 E. DEP.	80	8,0	10,5	----	OPAL.
19.	S.M.	PROSTATAHYPERTROPHIE	12 E. DEP.	Ø	9,0	8,0	----	Ø
20.	S.O.	CHRONISCHE TONSILLITIS	104 E. DEP.	50	20,0	19,0	37,6	FLOCKG.
21.	T.W.	DIABETISCHE GLOMERULOSKLEROSE	40 E. DEP.	Ø	4,0	4,0	----	FLOCKUG.
22.	S.B.	DECOMPENSIERTES MITRALVITIUM	24.E. DEP.	70	11,0	9,0	----	LCHT.OP.
23.	Z.W.		40 E. DEP.	Ø	5,0	5,0	29,0	Ø
24.	Z.K.	PLEURITIS EXSUDATIVA	60 E. DEP.	Ø	8,0	6,0	----	Ø

TABELLE III

NICHT-DIABETIKER (KLINISCHE DATEN UND UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE)

NR.	NAME	DIAGNOSE	TAK.	THYMOL	ZINK-SULF.	REST-N	PROTEIN-URIE
1.	B.K.	CHRON. NEPHRITIS, EITRIGE BRONCHITIS, URÄMIE	40	9,5	12,0	56,0	FLOCKG.
2.	B.T.	PERIARTHERITIS, ARTHROSIS DEFORMANS	70	17,0	16,0	[illegible]	Ø
3.	B.J.	BRONCHIEKTASEN, BRONCHOPNEUMONIE	Ø	13,0	12,0	----	LCHT.OP.
4.	B.A.	RENALER DIABETES	Ø	9,0	6,0	28,[illegible]	OPAL.
5.	B.H.	BRONCHOPNEUMONIE, URÄMISCHES COMA	--	----	----	152,0	FLOCKG.
6.	B.C.	CHRONISCHE NEPHRITIS	70	9,0	10,0	26,0	FLOCKG.
7.	D.A.	BRONCHITIS, DEKOMPENSIERTER HYPERTONUS	70	10,0	9,0	-----	LCHT.OP.
8.	B.L.	CHRONISCHE POLYARTHERITIS	80	12,0	12,0	----	LCHT. OF
9.	D.A.	LEBERZELLSCHADEN, COLECYSTITIS, INAKTIVE TBC.	Ø	4,0	3,0	----	LCHT.OP.
10.	D.G.	PRÄCIRRHOSE DER LEBER	30	20,0	18,5	----	OPAL.
11.	D.J.	ANANCIDITÄT MIT GALLENWEGSINFEKTEN	80	14,0	12,0	----	Ø
12.	E.D.	CARCINOM DER PAPILLA VATERI	80	12,0	12,0	----	Ø
13.	G.B.	CHRON. TONSILLITIS, SPASTISCHES COLON	90	11,0	10,0	----	Ø
14.	G.K.	LUNGENSTAUUNG, LUNGENOEDEM	Ø	6,3	7,0	----	LCHT.OP.
15.	G.N.	HEPATITIS, GRAVIDITÄT MENS V	Ø	7,0	6,0	----	Ø
16.	G.P.	CHRONISCHE HEPATITIS	80	16,5	12,0	----	Ø
17.	H.J.	MAGENCARCINOM UND LEBERMETASTASE	70	15,0	10,0	72,4	FLOCKG.

ELEKTROPHORESE						CHOLESTERIN			BOYDEN - TEST		
ALB.	GLOBULINE				A/G	FREI	ESTER	GES.	INSU-LIN	PANK-REAS	LEBER
	ALPH.1	ALPH.2	BETA	GAMMA							
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible]	15,0	213,[illegible]	++++	++	++++
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible]	[illegible]	[illegible]	+	+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible]	14[illegible],0	[illegible]	+	+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible]	140,0	192,0	++	++	
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	[illegible]	+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible]	[illegible],0	147,[illegible]	+	+	+
[illegible]	[illegible]	[illegible]	11,41	17,[illegible]	1,1[illegible]	[illegible]	107,	150,[illegible]	+	+	+
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++		
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+		
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++		
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible],0	[illegible],0	147,[illegible]	++	++	+++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+++	++	++++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+++		
4[illegible],1	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4[illegible],0	1[illegible],0	1[illegible]7,0	++	++	
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible]1,0	1[illegible],0	[illegible]	+++	++	+++
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	....	.....	.....	++	++	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	....	.....	.....	++		
.....	.....	.....	.....	.....	.....	....	.....	.....	++	++	++
.....	.....	.....	.....	.....	.....	[illegible]	[illegible]	14[illegible]	+++	++	++++
.....	.....	.....	.....	.....	.....	....	.....	.....	++	++	++
.....	.....	.....	.....	.....	.....	4[illegible]	[illegible]	11[illegible]	+	+	++
.....	.....	.....	.....	.....	.....	....	.....	.....	+	+	++
.....	.....	.....	.....	.....	.....	[illegible]	11[illegible]	1[illegible]	+	+	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	....	.....	.....	+		

ELEKTROPHORESE						CHOLESTERIN			BOYDEN - TEST		
ALB.	GLOBULINE				A/G	FREI	ESTER	GES.	INSU-LIN	PANK-REAS	LEBER
	ALPH.1	ALPH.2	BETA	GAMMA							
44,[illegible]	8,09	9,19	14,0	22,72	1,81	....	.....	.....	+	+	+
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	+
38,09	8,42	[illegible],2[illegible]	14,[illegible]	[illegible],21	0,[illegible]	....	.....	.....	+	+	+
.....	.....	.....	.....	.....	....	48,0	98,	146,	+	+	+
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	++	++
.....	.....	.....	.....	.....	....	56,2	157,0	[illegible]	+++	+++	++++
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible]	120,0	1[illegible],	++	++	
.....	.....	.....	.....	.....	....	[illegible]	121,0	1[illegible]	−	−	−
31,74	13,33	18,02	12,[illegible]	2[illegible],40	0,41	[illegible]	100,0	1[illegible]	++	++	++
30,[illegible]	[illegible],[illegible]	8,[illegible]	11,[illegible]	[illegible],72	0,[illegible]	[illegible]	[illegible]	1[illegible],	+	+	++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++	++	+++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++	+++	++++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++	++	
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	00,0	[illegible]1,	[illegible]	+	+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	
40,58	7,08	9,01	10,10	[illegible]	0,87	111,0	96,0	107,0	++	+	+++
.....	.....	.....	.....	.....	....	67,0	156,	22[illegible],0	++	++	++

TABELLE III (FORTSETZUNG)

NR.	NAME	DIAGNOSE	TAK.	THYMOL	ZINK-SULF.	REST-N	PROTEIN-URIE
18.	H.M.	HEPATITIS	70	20,0	17,0	20,4	LCHT.OP.
19.	H.W.	ZOSTERNEURITIS, HYPERTONIE	80	13,0	10,0	31,6	Ø
20.	H.E.	PARATHYREOPRIVE TETANIE	30	18,5	18,5	27,0	LCHT.OP.
21.	H.E.	MARNINFEKTION, PRODK. LUNGEN-TBC., BRONCHIEKT.	Ø	14,5	14,0	25,6	FLOCKG.
22.	H.A.	LATENTE TETANIE	Ø	----	----	24,8	Ø
23.	H.O.	ARTHROSIS DEFORMANS BEIDER KNIEGELENKE	50	10,5	11,5	----	Ø
24.	H.O.	OESOPHAGUS-CA, INTERKURRENTE BRONCHOPNEUMONIE	Ø	12,0	10,0	----	LCHT.OP.
25.	H.A.	CHRONISCHE NEPHRITIS	40	8,5	2,5	42,2	FLOCKG.
26.	H.K.	HERZINSUFFIZIENZ, BRONCHOPNEUMONIE, LUNGENOEDEM	70	11,0	12,0	----	Ø
27.	H.H.	HEPATITIS, LEBERSCHADEN	90	12,5	14,0	27,6	Ø
28.	H.E.	HYPERTONIE, SPEZIFISCHE LUNGENINFILTRATE	60	15,0	13,0	29,2	LCHT.OP.
29.	L.J.	DEKOMPENSIERTE LEBERCIRRHOSE, UNTERSCHENKELÖDEM	30	20,0	20,0	37,2	OPAL.
30.	L.M.	HEPATITIS	50	13,0	11,0	26,4	OPAL.
31.	L.C.	URETERSTEIN	Ø	11,5	9,0	40,8	Ø
32.	M.H.	LEBERCIRRHOSE	40	19,0	20,0	----	Ø
33.	M.R.	HEPATITIS	60	20,0	15,0	32,0	LCHT.OP.
34.	N.A.	MORBUS BOECK (LUNGE)	90	16,0	11,0	----	LCHT.OP.
35.	N.U.	NEPHROSKLEROSE, BAKERIURIE, URÄMIE	80	16,5	14,5	158,8	FLOCKG.
36.	N.E.	ENDOCARDITIS LENTA	30	20,0	20,0	276,0	FLOCKG.
37.	P.O.	HEPATITIS, ENDOCARDITIS LENTA	30	18,0	18,0	32,8	FLOCKG.
38.	P.J.	SPRUE	80	8,5	10,0	----	Ø
39.	P.M.	LUNGENEMPHYSEM, KACHEXIE	80	11,0	13,0	----	Ø
40.	R.H.	KOMBINIERTES MITRALVITIUM	90	12,0	11,0	----	Ø
41.	R.K.	LEBERCIRRHOSE, MAGENCARCINOM	30	20,0	20,0	----	Ø
42.	R.A.	COLICA MUCOSA	90	14,0	10,0	----	Ø
43.	R.M.	GAMMA-PLASMOCYTOM, INTERKURRENTER INFEKT	30	18,0	20,0	42,0	FLOCKG.
44.	S.J.	LEBERSCHADEN, THYREOTOXIKOSE, APLASTISCHE ANÄMIE	60	13,0	11,0	----	Ø
45.	S.A.	LUNGENTUBERKULOSE	70	10,0	14,0	----	Ø
46.	S.R.	BILIÄRE LEBERCIRRHOSE	70	15,0	12,0	23,2	LCHT.OP
47.	S.N.	BRONCHIALCARCINOM	Ø	9,0	8,0	33,2	Ø
48.	S.R.	SJÖGREN SYNDROM	Ø	14,0	15,0	27,6	LCHT.OP
49.	S.L.	LEBERPARENCHYMSCHÄDIGUNG, CHOLECYSTOPATHIE	50	17,5	15,0	----	LCHT.OP
50.	S.B.	LEBERCIRRHOSE, ASCITES	30	17,0	20,0	----	FLOCKG.
51.	S.G.	HEPATITIS EPIDEMICA	30	20,0	18,0	----	Ø
52.	S.H.	LEBERCIRRHOSE, AKUTE HEPATITIS	40	20,0	19,0	24,8	OPAL.
53.	S.O.	KNOCHENMARKSCARCINOSE, FURUNKULOSE	40	20,0	16,5	----	OPAL.
54.	S.P.	ASTHMA BRONCHIALE, SPASTISCHE BRONCHITIS	90	10,0	10,0	----	Ø
55.	B.A.	BULBUSDEFORMITÄT	80	12,0	9,0	----	Ø
56.	V.U.	BRONCHIEKTASEN, ULCUS VENTRICULI	70	15,5	16,0	43,0	OPAL.
57.	V.M.	MITRALSTENOSE	60	12,0	14,0	26,6	LCHT.OP
58.	W.A.	LEBERCIRRHOSE, DEKOMP. HERZVITIUM, ASCITES	80	10,0	12,0	32,0	OPAL.
59.	W.G.	BRONCHIEKTASEN, EMPHYSEMBRONCHITIS	60	13,0	18,0	86,0	OPAL.
60.	W.B.	HEPATITIS	80	14,0	13,0	34,8	LCHT.OP
61.	W.O.	DEGENER. LEBERZELLSCHÄDIGG., BRONCHOPNEUMONIE	40	20,0	20,0	32,0	FLOCKG.
62.	Z.T.	CIRRHOSIS HEPATIS, SPLENOMEGALIE	30	15,0	17,0	----	Ø

Alb.	Elektrophorese Globuline Alph. 1	Alph. 2	Beta	Gamma	A. G.	Cholesterin Frei	Ester	Ges.	Boyden - Test Insulin	Pankreas	Leber
46,05	[illegible]	7,[illegible]	11,71	[illegible],45	0,80	....	.....	.....	+.	+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	
42,09	5,85	4,15	15,47	31,80	0,74	....	.....	.....	+	+	+
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++++	++++	++++
37,92	15,79	22,16	11,81	14,28	0,61	....	.....	.....	+	+	++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	+
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	
14,45	6,83	34,12	17,46	27,10	0,17	70,0	162,0	232,0	++++	++++	++++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	+
40,57	6,58	11,36	15,71	27,80	0,66	....	.....	.....	+	+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	++
30,50	6,68	[illegible]	[illegible]	45,10	0,45	53,0	147,0	200,0	+	+	++
46,30	7,20	8,74	10,80	27,[illegible]0	0,86	....	.....	.....	++	++	++
54,00	5,38	[illegible]	11,62	17,65	1,17	....	.....	.....	++	++	++
45,09	7,51	7,[illegible]	8,[illegible]1	30,73	0,82	46,1	165,9	210,0	+	+	
46,1[illegible]	7,[illegible]	[illegible]	13,65	26,[illegible]	[illegible],84	47,0	94,0	142,0	+	+	
47,30	7,35	8,40	14,85	21,91	0,91	....	.....	.....	++++	++++	++++
35,86	7,05	[illegible]	12,60	34,98	0,54	....	.....	.....	++++	++++	++++
28,[illegible]9	5,75	5,[illegible]	7,16	54,06	0,59	52,4	69,6	122,0	+	+	++
38,80	4,57	8,[illegible]	14,[illegible]	32,[illegible]	0,64	74,0	133,[illegible]	208,0	++++	++++	++++
37,27	11,53	11,78	15,51	24,32	0,59	....	.....	.....	+	+	
46,1[illegible]	7,30	12,30	18,36	[illegible]	0,67	....	.....	.....	+	+	+
35,02	6,68	6,48	14,18	30,38	0,96	....	.....	.....	-	-	-
25,15	5,42	5,42	10,[illegible]	55,30	0,34	55,6	122,4	178,0	++	++	++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	+
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	
43,18	6,73	9,73	14,47	24,94	0,76	44,0	106,0	150,0	+	+	++
32,55	7,10	9,27	21,86	29,18	0,48	....	.....	.....	+	+	
40,72	6,15	[illegible],76	12,76	31,67	0,68	....	.....	.....	++	++	++++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++	++	+++
36,[illegible]0	8,88	12,70	16,59	25,31	[illegible],50	....	.....	.....	++	++	++.
36,02	6,05	11,[illegible]	15,77	31,52	[illegible],[illegible]	57,2	131,0	189,0		+	
35,98	8,62	6,61	14,14	37,25	0,52	56,0	80,0	136,[illegible]	++++	++++	++++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++++	++++	++++
37,00	6,12	6,63	15,27	34,15	[illegible]	[illegible]	[illegible]	155,0	++.	++	++
31,32	5,87	4,35	15,69	41,50	0,47	....	.....	.....	+	+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	-	-	-
.....	.....	.....	.....	.....	....	56,0	128,0	184,0	-	-	
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+++	+ +	+++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	+
48,[illegible]	[illegible]	[illegible],40	10,24	[illegible]	[illegible]	....	.....	.....		+	
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	+	+	++
42,[illegible]	7,[illegible]	[illegible],65	12,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	++	+	++
.....	.....	.....	.....	.....	....	....	.....	.....	++	++	+++
48,5	[illegible]	[illegible],20	11,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	148,[illegible]	+	+	+

B) Die Ergebnisse mit Pankreas als Antigen - womit, wie bereits bemerkt - vorhandene Auto-Antikörper aufgezeigt werden sollten, stimmte in auffallender Weise mit den Fällen von positiven Ergebnissen bei Verwendung von Insulin als Antigen überein, wobei jedoch erstere größtenteils noch stärker agglutinierten. Bei 18 insulinpositiven Diabetikern war zugleich die Auto-Antikörper-Reaktion gegen Pankreasgewebe positiv, bei den übrigen der 107 Patienten negativ. (6 insulinpositive Patientensera konnten nicht untersucht werden.)

C) Neben der Verwendung von Insulin und Pankreasextrakt wurde zur Kontrolle bei positiven Seren auch Leberextrakt als Antigen gebraucht. Dabei ergab sich, daß Seren, die mit Insulin und Pankreasextrakt als Antigen positiv reagierten, auch mit Leberextrakt einen positiven Ausfall zeigten.

D) Daher wurden außerdem Rinder-, Schweine-, Pferde-Sera und Streptokokkenextrakt als Antigen verwandt; auch sie ergaben bei insulinpositiven Seren eine positive Reaktion.

Die Kontrollen dieser Versuche waren einwandfrei negativ, wie insgesamt 75 % der untersuchten Diabetiker mit Insulin, Pankreasextrakt und, soweit getestet, mit Leberextrakt als Antigen negativ reagierten. - Zu erwähnen ist, daß diese Diabetiker keine Begleitkrankheiten oder Dysproteinämien hatten.

E) Eine Versuchsreihe, mit normalem COOMBS-Serum eventuell inkomplette Antikörper nachzuweisen, ergab negative Ergebnisse.

2. Auf Grund der positiven Ergebnisse bei Diabetikern mit allen verwendeten Antigenen, wurden außerdem 62 nicht-diabetische Patienten untersucht, bei denen die Serum-Labilitätsproben eine Eiweißverschiebung zur grobdispersen Phase anzeigten. Dabei fanden sich folgende Untersuchungsergebnisse, wie dies für Insulin, Pankreas- und Leberextrakt aus der Tabelle III hervorgeht. Die Agglutination war im allgemeinen stärker als die bei Diabetikern.

Die hierbei angeschlossenen Titerbestimmungen ergaben Werte bis 1:2000, in einem Fall 1:4000.

Bei Verwendung des hochgereinigten Kristallinsulins HOECHST (25 E./mg) als Antigen, wurde eine, jedoch nicht signi-

fikante, Abschwächung der Agglutinations-Reaktion um eine bis zwei Verdünnungsstufen gefunden.

IV. Diskussion.

1. Eigene Ergebnisse.

Die Ergebnisse zeigen, daß von 107 untersuchten Diabetikern 24 mit Insulin als Antigen und - soweit getestet - gleichfalls mit Pankreas-, Leberextrakt, Rinder-, Schweine-, Pferdesera und Streptokokkenextrakt als Antigene positiv reagierten. Mit denselben Antigenen untersucht, ergaben auch nahezu alle 62 Nicht-Diabetiker positive Testergebnisse. Wie daraus zu ersehen ist, zeigte das Serum jedes insulinpositiven Diabetikers mit allen anderen Antigenen eine Agglutination. Dasselbe gilt für fast alle nicht-diabetischen Patienten. Da die Kontrollsera und 3/4 der untersuchten Diabetikersera mit keinem der oben angeführten Antigene eine Agglutination ergaben, kann die Annahme, daß es sich hier um einen Zufallsbefund handle, ausgeschlossen werden. Die Tatsache, daß die Sera nahezu aller Nicht-Diabetiker - von denen keiner exogen zugeführtes Insulin bekommen hatte - einen positiven Test zeigten, unterstützt die Gültigkeit der gefundenen Ergebnisse.

Somit kann für die in diesem Untersuchungsgang geteste-ten Patienten

1. kein spezifischer Antikörper gegen Insulin und
2. kein spezifischer Auto-Antikörper gegen Pankreasgewebe

angenommen werden. Die positiven Befunde bei den Nicht-Diabetikern und bei insulinpositiven Diabetikern mit anderen Antigenen lassen daran zweifeln, ob es sich überhaupt um einen Antikörper, d.h. ein echtes Hämagglutinin handelt, sondern ob nicht vielmehr eine unspezifische kolloid-chemische Reaktion die Hämagglutination bedingte, sodaß hier dann allenfalls ein "Pan-Antikörper" angenommen werden müßte.

Die Beobachtung, daß die insulinpositiven Diabetiker zu 90 % Begleiterkrankungen hatten, die zu einer Dysproteinämie führen, und die positiven Nicht-Diabetiker ebenfalls Erkrankungen mit Dysproteinämie aufwiesen, läßt diese Vermutung gerechtfertigt erscheinen. Es ist wahrscheinlich, daß es in hyperglobulinämischen bzw. dysproteinämischen Seren zur Anlagerung von Proteinen an die Erythrocyten-Oberfläche mit nachfolgender Agglutination kommt, d.h. daß ein solches Serum in gesteigertem Maße als Conglutinin wirksam ist.

Da auf Grund der gewonnenen Resultate unspezifische Agglutinine bzw. Conglutinine angenommen werden müssen, kann zur Frage spezifischer Antikörper keine Schlußfolgerung gezogen werden. Diese wird weiterhin dadurch erschwert, da keine ausgesprochene Insulin-Allergie oder Insulin-Resistenz - im Sinne der einleitend dargelegten Definition - beobachtet werden konnte. (DAVIDSON und EDDLEMAN (29) fanden in der Weltliteratur 50 Patienten mit ausgesprochener Insulin-Resistenz.)

Wohl aber fragt sich, ob nicht vielleicht die hier festgestellten Ergebnisse zu einer gewissen Skepsis gegenüber der in der Literatur diskutierten Befunde berechtigen, umso mehr, als sich bei kritischer Betrachtung der in der Literatur angeführten und angewandten Methoden zum Nachweis von Insulinantikörpern folgendes angeführt werden kann:

A. Zum Nachweis allergiebedingender Antikörper wurden fast ausschließlich der Intrakutan-Test (44, 49, 68, 107, 113, 134, 139, 155) und die PRAUSNITZ-KÜSTNER'sche Reaktion (44, 49, 100, 113, 136) herangezogen, da Tierversuche und Präzipitationsreaktionen weitgehend negative Ergebnisse zeigten (8, 9, 39, 84, 110, 152). Aber auch mit den beiden zuerst genannten Verfahren ergaben sich widersprechende Ergebnisse derart, daß sie etwa je zur Hälfte der Fälle positiven (49, 87, 149, 155, 156), zur anderen negativen Ausfall erbrachten (17, 44, 55, 80, 107, 129). Einzig der sichere Nachweis der Antigenität der dem Insulin noch anhaftenden Fremdprotein-Verunreinigungen oder zugesetzten Depot- oder Konservierungs-Substanzen gelang. Im übrigen sind diese Nachweismethoden sehr problematisch, wie dies wiederholt ausgeführt worden ist.

B. Um insulin-neutralisierende Antikörper aufzuzeigen, dienten in der Hauptsache Tierversuche an Kaninchen, Ratten, Meerschweinchen und Mäusen. Man injizierte dem Tier Serum von Insulin-Resistenten zusammen mit Insulin und beobachtete dann das Fehlen des blutzuckersenkenden Effekts. Dabei wurde nur vereinzelt der Blutzuckerwert selbst bestimmt (39, 92, 136), vielmehr beobachtete man das Ausbleiben von hypoglykämischen Schockzuständen (7, 12, 30, 37, 47, 62, 84, 89, 90, 91, 98, 133, 140). Darüberhinaus berichten mehrere Autoren auch hierbei von negativen Untersuchungsergebnissen (10, 45, 79, 89, 157). Welche Stoffe bei positivem Test reagierten, kann jedoch nicht gesagt werden. Trotzdem nahm man spezifische Antikörper an. Andere Tierversuche, bei denen eine Immunisation versucht wurde und auf Re-Injektion von Insulin ein anaphylaktischer Schock auftrat, könnten eher den Nachweis von Fremdprotein- als von Insulin-Antikörpern darstellen (14).

Bei Verwendung von Hämagglutinations-Methoden beschränkte man sich stets auf Insulin als einziges Antigen und untersuchte auch nur die Sera von Diabetikern, überdies solcher, die einer exakten Resistenzdefinition nicht standhalten dürften (8, 9, 32, 144) sowie Serum von immunisierten Tieren, bei denen über eine Insulinresistenz keine Aussage zulässig ist (8, 9, 110, 142, 144, 151, 152).

Weiter ist zu bemerken, daß bei der Immunisation von Tieren Adjuvantien wie die FREUND'schen (40), Mineralöl oder Aluminiumhydroxyd und wochen- bis monatelange Immunisationsversuche notwendig waren, da die Immunisation sonst ausblieb (8, 9, 110, 142, 144). Außerdem zeigten höchstens die Hälfte der Tiere eine sog. Resistenz.

Nach den in dieser Arbeit angeführten Ergebnissen sind alle Antikörper-Nachweise mit Vorbehalt zu betrachten, wie auch LOWELL (91) trotz seiner exakten Arbeiten nur von einem antikörperähnlichen Stoff zu reden wagt.

2. Allergie und Resistenz und ihre ursächlichen Faktoren.

Im folgenden sollen nun die gewonnenen Ergebnisse mit denen der Literatur diskutiert werden. Die Antigenität des Insulin bzw. die biochemischen und immunologischen Untersuchungen über antigene Eigenschaften des Insulin wurden einleitend dargelegt. Auf diesen Tatsachen und Befunden aufbauend, soll versucht werden, eine Klärung für die in der Literatur angenommenen spezifischen Insulin-Antikörper und die hier gezeigten unspezifischen Reaktionen zu finden.

Wie in der Einleitung angeführt, fanden mehrere Autoren eine Abnahme lokaler und allgemeiner allergischer Reaktionen bei Verwendung von kristallinem Insulin, das weitgehend von Fremdprotein-Verunreinigungen gereinigt ist (6, 11, 36, 73, 149). Daß eine mehrfache Reinigung des Insulins Einfluß auf das allergische Geschehen nimmt, konnte wiederholt gezeigt werden. HANSEN und EYER (55) reinigten Insulin von noch anhaftenden Protein-Verunreinigungen durch zweimaliges Umkristallisieren und fanden eine Abnahme der allergischen Reaktionen.

1941 berichtete MALMSTRÖM (95) über gute Verträglichkeit mit einem von JORPES viermal rekristallisiertem Insulin bei Patienten, die gegen normales Insulin überempfindlich reagierten. 1942 rekristallisierte JORPES (74) Insulin bis zu 7 mal. Nach seiner Ansicht sowie der von SCHWARZ und KOLLER (134) besitzt das Insulin keine gleichmäßig homogene und lückenlose Gitterstruktur, wie etwa ein Kochsalzkristall. Es zeigt vielmehr wie die meisten Proteinkristalle sogenannte Gitterlücken in denen sich Eiweißspaltprodukte oder andere Substanzen verfangen können. Dennoch gelingt es durch Umkristallisation bei einzelnen Proteinen, diese Begleitsubstanzen bis zu einem gewissen Grad zu entfernen.

So konnten von HULT und JORPES (68) rund 300 insulinüberempfindliche Diabetiker mit einem so gereinigten Insulin behandelt werden, wobei mit zunehmender Reinigung die Überempfindlichkeit abnahm, was im übrigen auch von SCHWARZ und KOLLER (134) bestätigt werden konnte. Von diesen genannten

300 schwedischen überempfindlichen Diabetikern - ihnen stehen 15.000 komplikationslose, insulinbehandelte Kranke gegenüber - konnten 95 % nach einigen Wochen oder Monaten der Behandlung mit mehrmals rekristallisiertem Insulin wiederum die normalen handelsüblichen Präparate verwenden.

Für diese Tatsache sind zwei Erklärungen denkbar: Einmal hatte sich die Stoffwechsellage des Patienten geändert. (Diese Ansicht soll später näher erläutert werden); zum anderen dürfte vor allem die zunehmende Reinheit des Insulins hierfür entscheidend gewesen sein.

Die Beobachtungen von JORPES und HULT (68, 74) sowie SCHWARZ und KOLLER (134), wonach mit zunehmender Reinigung die Überempfindlichkeit gegen Insulin abnahm, geben sowohl die Bestätigung für die Ansicht, die allergischen Reaktionen seien durch Protein-Verunreinigungen bedingt, als sie auch zeigen, daß Kristallinsulin noch Spuren von Fremdproteinen enthalten kann.

RAUSCH-STROOMANN und SAUER (110) nehmen in diesem Zusammenhang an, daß Protein-Verunreinigungen die Sensibilisierung gegenüber Insulin ähnlich beeinflussen, wie die Potenzierung einer Vaccine-Immunisation durch einen zweiten Impfstoff. Weiter sollen Mineralöl, Aluminiumhydroxyd und das FREUND'sche Adjuvans (40) gleiche Wirkung besitzen. Eine Bestätigung hierfür sind die Berichte von Autoren, die versuchten, Tiere durch Insulingaben zur Antikörperbildung anzuregen (8, 9, 110, 142, 144). Dabei waren insulin-neutralisierende Antikörper bei Applikation der heute üblichen Insulinpräparate nicht zu induzieren. JOSLIN (75) sieht hierfür einen Beweis in der Tatsache, daß sich allein in den U.S.A. täglich etwa 500.000 Diabetiker Insulin injizieren, ohne daß sich eine wesentliche Zahl insulin-resistenter bzw. -allergischer Kranker fände.

Unter Berücksichtigung der eigenen gewonnenen Untersuchungsergebnisse sowie die in der Literatur niedergelegten Erfahrung zum Problem der Antikörper-Bildung gegen Insulin ist festzustellen, daß eine Antikörper-Bildung entscheidend von der Reinheit des Insulins abhängig ist und daß bei rela-

tiv ungereinigten Insulinen, wie sie noch vor Jahren vorhanden waren, Antigenität und damit Antikörper-Bildung gelegentlich zu finden ist. Sie kann sich klinisch in lokalen oder allgemein allergischen Erscheinungen äußern oder auch zu einer gewissen Insulin-Neutralisation (Resistenz) führen. Mit der zunehmenden Reinheit des Insulins sind allergische bzw. Resistenz-Erscheinungen auf dem Boden einer Antikörper-Bildung, gemessen an der Zahl der auf Insulin eingestellten Diabetiker, außerordentlich selten geworden. Dieser Gedankengang findet sich gelegentlich dort bestätigt, wo allergische Erscheinungen nach Gabe von gewöhnlichem Insulin (d.h. unreinem Insulin) bei Verwendung von mehrfach rekristallisiertem (reinem Insulin) Insulin nicht mehr auftraten (6, 11, 36, 55, 68, 74, 75, 95, 134, 139). Es ist anzunehmen, daß das hochgereinigte Insulin als Hapten wirksam sein kann. Ist jedoch eine Antikörper-Bildung erfolgt, so vermögen Haptene selbständig mit dem Antikörper zu reagieren (41). Dies könnte die, wenn auch seltene Beobachtung erklären, daß bei Allergie und Resistenz gegen handelsübliche Insuline eine Therapie mit hochgereinigtem Kristallinsulin keine bessere Verträglichkeit und blutzuckersenkende Wirksamkeit erreicht werden konnte (62).

Es ist daher naheliegend, mit FRANK (38) zu vermuten, daß das Insulin durch Koppelung einer im eigenen Stoffwechsel auftretenden Substanz zum Antigen werden kann. So ist es denkbar, daß im Organismus zu einer Zeit, wo durch einen chronischen Krankheitsprozess mehr Eiweiß als gewöhnlich abgebaut wird und Fermente nicht in der Lage sind, diese Eiweißkörper weitgehend zu degradieren, diese die Funktion von Adjuvantien übernehmen können.

So ist beispielsweise folgendes interessant: DAVIDSON und EDDLEMANN (29), die die bis 1950 veröffentlichten 50 insulin-resistenten Patienten kritisch nach der eingangs angeführten Definition sichteten, verzeichneten unter diesen auch 5 Patienten mit einer Lungentuberkulose; andere Begleiterkrankungen waren rheumatische Arthritis, chronische Chole-

cystitis und Cholelithiasis, bilaterale Hydronephrose, Lebercirrhose, chronische Nephritis und Gangrän. Die Rolle der Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von insulin-resistenten Diabetikern und Tuberkulose sowie die Verwendung von abgetöteten Tuberkelbazillen als FREUND'sches Adjuvans (40) zur Antikörper-Bildung im Versuchstier, gab eine gewisse Bestätigung dieser Befunde und ließ die Annahme eines gleichen Wirkungsmechanismus nicht ausgeschlossen erscheinen. So müssen die Arbeiten kritisch betrachtet werden, die bei chronischen Krankheiten den Nachweis von insulineigenen, spezifischen Antikörpern erbringen wollen. Als Nebenbefunde fallen weiterhin bei derartigen mitgeteilten insulin-resistenten oder insulin-allergischen Patienten häufiges Vorkommen von Protein im Harn sowie Begleitkrankheiten auf, die eine Serum-Eiweiß-Verschiebung mit sich führen können.

Demnach kann - wenn auch selten einmal - das Insulin mit einem körpereigenen Eiweiß, insbesondere bei Vorhandensein einer Hyperglobulin- oder Paraproteinämie, zu einem Vollantigen komplettiert werden und auf diese Weise eine Antikörper-Bildung bedingen. Eine Bestätigung in diesem Zusammenhang sind die von verschiedenen Autoren gelegentlich gefundene Insulinallergie oder Insulinresistenz im Rahmen eines längerdauernden chronisch-entzündlichen Prozesses (11, 22, 105, 108, 139). So berichten z.B. SHERRIL und LAWRENCE jr. (139), daß nach Oberschenkelamputation wegen eines trophischen Ulcus der Insulinbedarf von 1600 E. pro die des resistent gewordenen Diabetikers schlagartig auf 100 E. täglich abfiel.

In diesem Zusammenhang seien noch einmal die eigenen positiv gefundenen Diabetiker zu nennen, die zu 90 % chronische Begleitkrankheiten aufwiesen. Ausgesprochene Resistenz oder allergisch-hyperergische Erscheinungen zeigten diese jedoch nicht, ebenso wie auch die weiteruntersuchten Diabetiker, die sämtlich einen negativen Agglutinationstest-Ausfall hatten. Letztlich lassen sich die von den verschiedenen Autoren gewonnenen Ergebnisse mit den eigenen insofern schwer vergleichen, als die methodischen Voraussetzungen in den meisten Fällen nicht gegeben sind, d.h. daß von den verschie-

densten Autoren die verschiedensten Methoden zum Ausschluß oder Nachweis von Insulin-Antikörpern angewandt wurden.

Im Hinblick auf die weiteren von uns zum Nachweis von eventuellen Auto-Antikörpern gegen Pankreasextrakt bei Diabetikern durchgeführten Untersuchungen läßt sich feststellen, daß knapp 1/4 der untersuchten Sera ein positives Untersuchungsergebnis hatten, jedoch diese Sera auch unter Verwendung eines anderen Antigens als Pankreasextrakt ein positives Ergebnis zeigten, sodaß ihnen keine spezifische Bedeutung zukommt. Andererseits wird die Möglichkeit spezifischer, sogar artspezifischer Insulinantikörper durch die letzthin publizierten Arbeiten von ARQUILLA und STAVITSKY (8, 9) gestützt, die Kaninchen mit Zusatz von aluminium-präzipitiertem Insulin immunisierten und artspezifische Antikörper fanden; allerdings ist hier mit HOOKER und BOYD (65, 66) einzuwenden, daß die artspezifischen Antikörper bei längerer Immunisation verschwinden können, wie sie es mit Versuchen bei Hühner-Ei-Albumin zeigen konnten.

Zum Problem der Insulinresistenz ist noch anzuführen, daß für ihr Auftreten der erhöhte Gewebszerfall von verschiedenen Autoren verantwortlich gemacht wird, wie er bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen auftreten kann (22, 105, 139). Es ist denkbar, daß die im Körper auftretenden Stoffe das Insulin umlagern und damit unwirksam machen. Es wird in diesem Zusammenhang an sog. Einschlußverbindungen gedacht; nach SCHMIDT (132) hat die Einschlußverbindung den isoelektrischen Punkt und die elektrophoretische Beweglichkeit, die für das betreffende Umlagerungsprotein in freiem Zustand erhalten werden, d.h. daß die polaren Gruppen des einschließenden Moleküls erhalten bleiben und z.B. Invertase, die einen anderen Körper umlagert, noch enzymatisch wirksam ist. Das umschlossene Molekül aber hat keine freien Gruppen mehr und ist nicht mehr wirksam. Das Insulin würde sich nach Umlagerung durch andere Stoffe so verhalten wie die es einschließenden Stoffe. Dabei fehlen ihm die freien Gruppen und es ist verständlich, daß es nicht mehr physiologisch wirksam sein kann.

Diese Annahme scheint durch neuere Arbeiten weitgehend bestätigt (159, 160, 161, 165), bei denen man ein mit radioaktivem Jod^{131} markiertes, hochgereinigtes Kristallinsulin intravenös injiziert und die Höhe der Plasmakonzentration bestimmte.

Dabei fand man bei normalen Individuen ein rasches Absinken der Insulin-Konzentration und eine Zunahme der Jod^{131}-haltigen Insulin-Abbauprodukte. Bei Diabetikern aber und auch bei nicht-diabetischen Patienten (Insulin-Schocktherapie), die einige Zeit mit Insulin vorbehandelt waren, dagegen eine verlängerte Persistenz des markierten Insulins.

Das Insulin schien im Plasma stabilisiert und so für den normalen Abbaumechanismus unangreifbar und physiologisch unwirksam geworden zu sein. Als Ursache für die Stabilisierung wird eine Bindung des Insulins an Plasma-Eiweiße angenommen. Daß Plasma solcher Patienten Insulin zu binden und damit gewissermaßen unwirksam zu machen vermag, ließ sich auch bei in-vitro Versuchen nachweisen (162, 163, 164).

Ob die insulin-inaktivierenden Plasmaeiweiße nur durch Vorbehandlung mit Insulin auftreten oder ob sie - wie in dieser Arbeit wahrscheinlich wird - auch unter bestimmten Voraussetzungen (Dysproteinämie) schon im Plasma vorhanden sind, bliebe zu klären.

Wie weiter aus den angeführten Arbeiten (159, 160, 161, 162, 163, 164, 165) hervorgeht, scheint auch dort fraglich, ob es sich bei diesen Substanzen tatsächlich um Antikörper im eigentlichen Sinne handelt. Diese Substanzen sollen für den oft erheblich erhöhten Insulinbedarf von Diabetikern ohne ausgesprochene Resistenz verantwortlich sein, wogegen als Ursache ausgesprochener Insulinresistenz die mit der Gamma-Globulin-Fraktion vergesellschafteten und damit höchstwahrscheinlich echten Antikörper angeschuldigt werden.

Soweit es die hier erhaltenen Untersuchungsergebnisse und die in der Literatur festgelegten Beobachtungen gestatten, mag für das Zustandekommen einer Insulinallergie oder Insulinresistenz folgendes angenommen werden:

1. Durch die hochgereinigten Insuline sind Allergie und Resistenz, im Vergleich zur Häufigkeit der Insulinanwendung, außerordentlich selten geworden.

2. Kommt es trotzdem gelegentlich zu einer Allergie oder Resistenz, so ist anzunehmen, daß das Insulin sich mit einem im Organismus auftretenden Körper, der es zu vollantigenen Eigenschaften befähigt, gekoppelt hat, wogegen sich spezifische Antikörper bilden.

3. Allergie und Resistenz werden am ehesten dann gefunden, wenn gleichzeitig chronisch-entzündliche Erkrankungen, d.h. Hyperglobulin- oder Paraproteinämie vorhanden sind.

4. Durch das gleichzeitige Vorhandensein von Insulin und einer im Organismus zeitweise gesteigerten Konglutininwirkung des Serums kann es zu einer unspezifischen Reaktion auf rein colloid-chemischer Grundlage oder zu einer Abkapselung des Insulins als Einschlußverbindung kommen, woraus eine weitgehende Resistenz gegen Insulin resultieren kann.

5. Auto-Antikörper gegen Pankreasgewebe konnten bei den untersuchten Diabetikern nicht gesichert werden.

6. Die Problematik der Nachweismethoden wird dargestellt.

V. Zusammenfassung.

1. Die wesentliche deutsche und englisch-sprachige Literatur zum Thema "Insulinallergie und Insulinresistenz" wird besprochen.

2. Der in dieser Arbeit angewandte und leicht modifizierte Hämagglutinations-Test nach BOYDEN wird beschrieben.

3. Die Untersuchung von 107 Diabetikern und 62 Nicht-Diabetikern ergab in keinem der Fälle einen spezifischen Insulin-Antikörper. Allerdings bot keiner der Diabetiker ausgesprochene allergische Allgemein-Erscheinungen oder eine typische Insulinresistenz. Eine Auto-Antikörper-Bildung gegen Pankreasgewebe bei den diabetischen Patienten konnte nicht gesichert werden.

4. Ein Überblick über die Antigenität des Insulins unter Berücksichtigung der Chemie des Insulins und seiner immunologischen Eigenschaften führt zu der Annahme, daß reines Insulin keine vollantigenen Eigenschaften besitzt und höchstens als Hapten wirken kann. Durch die weitgehende Reinigung der heute üblichen Insuline sind Insulinallergie und Insulinresistenz äußerst selten geworden. Bei gelegentlich trotzdem auftretender Allergie oder Resistenz wurden größtenteils gleichzeitig chronisch-entzündliche Begleitkrankheiten gefunden. Die Frage wird diskutiert, wieweit chronische Begleitkrankheiten, die mit einer Änderung im Eiweißstoffwechsel einhergehen, im Organismus Stoffe auftreten lassen, die das Insulin komplettieren, damit zum Vollantigen machen und eine spezifische Antikörper-Bildung bedingen können oder ob diese Stoffe eine unspezifische serologische Reaktion auf rein colloid-chemischer Grundlage mit dem Insulin eingehen und es damit physiologisch unwirksam machen. Letztlich ist zu beachten, daß bei mit starker Dysproteinämie einhergehenden Krankheitsfällen leicht eine positive Hämagglutinations-Reaktion eintreten kann, die jedoch nicht Ausdruck einer Antikörper-Bildung ist.

Es ist mir ein Anliegen,
Herrn Professor Dr. med. F. S c h e i f f a r t h für die Überlassung des Themas und seine Förderung dieser Arbeit besonders zu danken.
Meinen besten Dank sage ich ferner Herrn Dr. med. K. Frenger für seinen Rat und seine Unterstützung bei Durchführung der Arbeit.

VI. LITERATURHINWEISE:

1.) ABEL, J.J. UND GEILING, E.M.K.:
RESEARCHES ON INSULIN; IS INSULIN AN UNSTABLE COMPOUND?
J. PHARM. & EXPER. THERAP. 25 : 423 - 448 , 1925

2.) ABEL, J.J.:
CRYSTALLINE INSULIN.
PROC. NATL. ACAD. SCI. 12 : 132 - 136 , 1926

3.) ABEL, J.J., GEILIN, E.M.K., ROUILLIER, C.A., BELL, F.K., WINTERSTEINER,O.
CRYSTALLINE INSULIN.
J. PHARM. A. EXPER. THERAP. 31 : 65 - 85 , 1927

4.) ALLAN, F.N. UND SCHERER, L.R.:
INSULIN ALLERGY.
ENDOCRINOLOGY 16 : 417 - 430 , 1932

5.) ALLAN, F.N. UND SCHERER, L.R.:
INSULIN RESISTANCE DUE TO ALLERGY.
AMER. J. MED. SCI. 185 : 815 - 821 , 1933

6.) ALTSHULER, S.:
THE CLINICAL USE OF CRYSTALLINE INSULIN.
ANN. INT. MED. (AM) 11 : 901 - 906 , 1937/38

7.) ANIGSTEIN, L., MCCONNELL, K.P., WHITNEY DIM. PAPPAS, P., PORTMAN, O.W. UND BARNES,W.:
DISTRIBUTION OF RADIOIODINATED ANTIORGAN ANTIBODIES IN THE INJECTED RAT.
TEXAS REP. BIOL. & MED. 12 : 945 - 959 , 1954

8.) ARQUILLA, E.R. UND STAVITSKY, A.B.:
THE PRODUCTION AND IDENTIFICATION FO ANTIBODIES TO INSULIN AND THEIR USE IN ASSEYING INSULIN.
J. CLIN. INVEST. 35 : 458 - 466 , 1956

9.) ARQUILLA, E.R. UND STAVITSKY, A.B.:
EVIDENCE FOR THE INSULIN-DIRECTED SPECIFITY OF RABBIT ANTI-INSULIN SERUM.
J. CLIN. INVEST. 35 : 467 - 474 , 1956

10.) AXELROD, A.R., LOBE, S., ORTEN, J.M. UND MYERS, G.B.:
INSULIN RESISTANCE.
ANN. INT. MED. (AM) 27 : 555 - 574 , 1947

11.) BAKER, T.W.:
A CLINICAL SURVEY OF ONE HUNDRED AND EIGHT CONSECUTIVE CASES OF DIABETIC COMA.
ARCH. INT. MED. (AM) 58 : 373 - 406 , 1936

12.) BANTING, F.G., FRANKS, W.R., UND GRAINS, S.:
ANTI-INSULIN ACTIVITY OF SERUM OF INSLIN-TREATED PATIENT.
AMER J. PSYCHIATRY 95 : 562 - 566 , 1938/39

13.) BAYER, L.M.:
DESENSITIZATION TO INSULIN ALLERGY.
J. AMER. MED. ASSOC. 102 : 1934 - 1936 , 1934

14.) BERNSTEIN, JR C., KIRSNER,J.B. UND TURNER,W.J.:
STUDIES ON ANAPHYLACIS WITH INSULIN.
J. LABOR.& CLIN. MED. (AM.) 23 : 938 - 939 , 1938

15.) BEST,C.H.:
INSULIN.
DIABETES (AM.) 1 : 275 - 267 , 1952

16.) BOLLER,R., ÜBERRACK,K. UND FALTA,W.:
Über die humorale Natur der Insulinresistenz.
Klin. Wschr. 13 : 533 , 1934

17.) BONEM,P.:
Nebenwirkungen von Insulin.
Münch. Med. Wschr. 76 : 1585 - 1586 , 1929

18.) BOYDEN,S.V.:
Adsorption of Proteins on Erythrocytes Treated with Tannic Acid and Subsequent Hemagglutination by Antiprotein Sera.
J. Exper. Med. (Am.) 93 : 107 - 120 , 1951

19.) BROWN,H., SANGER,F. und KITAI,R.:
The Structure of Pig and Sheep Insulins.
Biochem.J. (Brit.) 60 : 556 - 565 , 1955

20.) BRYCE,L.M.:
Hypersensitiveness to Insulin.
Med. J. Austral. 1 : 371 - 376 , 1933

21.) BURDEN,S.S.:
Treatment of Insulin Allergy. With Report of a Case.
Ann. Allergy 5 : 209 - 218 und 224, 1947

22.) CANNAVÒ,L.:
Insulinresistenz und Röntgenbestrahlung der Hypophyse.
ref. Kongr. Zbl. Inn Med. 87 : 415 , 1936

CLUTTON,R.F., HARINGTON,C.R. und YUILL,M.E.:
23.) Studies in Synthetic Immunochemistry. Serologixal Investigation of o-β-Glucosidothyrosyl Derivates of Proteins.
Biochem. J. (Brit.) 32 : 1111 - 1118 , 1938

24.) CLUTTON,R.F.,HARINGTON,C.R. und YUILL,M.E.:
Studies in Synthetic Immunochemistry. Preparation and Antigenic Properties of Thyroxyl Derivatives of Proteins and Physiological Effects of their Antisera.
Biochem. J. (Brit.) 32 : 1119 - 1132 , 1938

25.) COLLENS,W.S., LERNER,G. und FIALKA,S.M.:
Insulin Allergy. Treatment with Histamin.
Amer. J. Med. Sci. 188 : 528 - 533 , 1934

26.) CORCORAN,A.C.:
Note on Rapid Desensitization in a Case of Hypersensitiveness to Insulin.
Amer. J. Med. Sci. 196 : 359 - 361 , 1938

27.) CRAMPTON,J.H. und DAVIS,C.D.:
Temporary Insulin Resistance. Report of a Case requiring 5490 Units of Insulin in 24 Hours.
Diabetes (Am.) 1 : 201 - 204 , 1952

28.) DAVIDSON,M.T.:
Insulinallergy. A Review of Recent Literature and Report of a Case.
J. Allergy (Am.) 6 : 71 - 77 , 1934/35

29.) DAVIDSON, J.K. UND EDDLEMANN,E.E.:
INSULIN RESISTANCE -REVIEW OF THE LITERATURE AND REPORT OF A CASE ASSOCIATED WITH CARCINOMA OF THE PANCREAS.
ARCH. INT. MED. (AM.) 86 : 727 - 742 , 1950

30.) DEPISCH,F. UND HASENOEHRL,R.:
EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE INSULINRESISTENZ BEIM DIABETES MELLITUS.
Z. EXPER. MED. 58 : 110 - 116 , 1928

31.) DICKGIESSER,F. UND HARTER,F.:
ÜBER DIE ZUR SEROLOGISCHEN DIAGNOSE DER CHRONISCHEN POLYARTHRITIS ANGEWANDTE AGGLUTINATIONSEAKTION MIT SENSIBILISIERTEN ERYTHROCYTEN.
Z. EXPER. MED. 122 : 221 - 237 , 1953

32.) DITURI,B.:
INSULIN-RESISTANT DIABETES AFTER TOTAL DANCREATECTOMY. REPORT OF A CASE.
NEW ENGLAND J.MED. 251 : 13 - 16 , 1954

33.) ENGEL,R.:
INSULINREFRAKTÄRER DIABETES BEI SCHWEREM LEBERSCHADEN.
KLIN. WSCHR. 13 : 1682 - 1684 , 1934

34.) ENGELBERG,J.:
EIN FALL VON INSULINANAPHYLAXIE.
MED. KLIN. 23 : 212 , 1927

35.) FALTA,W.:
DIE ZUCKERKRANKHEIT.
URBAN & SCHWARZENBERG , BERLIN - WIEN 1944

36.) FEINBLATT,H.M.:
CRYSTALLINE INSULIN THERAPY. ABSENDE OF FOREIGN PROTEIN REACTION.
MED. REC. (AM.) 148 : 380 , 1938

37.) DE FILIPPIS,V UND IANNACCONE,A.:
INSULIN-NEUTRALISING ACTIVITY OF GAMMA-GLOBULINS DERIVES FROM THE SERUM OF AN INSULIN-RESISTENT PATENT.
LANCET 262 : 1192 - 1193 , 1952

38.) FRANK,E.:
PATHOLOGIE DES KOHLEHYDRATSTOFFWECHSELS.
BASEL 1949, BENNO SCHWABE

39.) FRANKLIN,W. UND LOWELL,F.C.:
EXPERIMENTALLY ININDUCED INSULIN RESISTANCE AND ALLERGY IN RABBIT.
J. ALLERGY (AM.) 20 : 400 - 403 , 1949

40.) FREUND,J. UND MCDERMOTT,K.:
SENSITATION TO HORSE SERUM BY MEANS OF ADJUVANTS.
PROC. SOC. EXPER. BIO. & MED. (AM.) 49 : 548 - 553 , 1942

41.) FUCHS,E.:
ALLERGIE.
MÜNCH. MED. WSCHR. 95 : 105 - 108 , 1953

42.) FUCHS,E.:
ALLERGIE, INSULIN.
MÜNCH. MED. WSCHR. 96 : 767 - 769 , 1954

43.) GASTINEAU,C.F. und LEAVITT,M.D.:
Treatment of Allergy to Insulin with Benadryl. Report of a Case.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 21 : 316 - 319 , 1946

44.) GELFAND,M.L., FABRYKANT,M. und ASCHE,B.I.:
Sensitivity Tests to Insulin in Patients with Local Skin Lesions from Insulin.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 86 : 258 - 261 , 1954

45.) GLASS,W.I., SPRINGARN,C.L. und POLLACK,H.:
Unusually High Insulin Requirements in Diabetes Mellitus.
Arch. Int. Med. (Am.) 70 : 221 - 235 , 1942

46.) GLASSBERG,B.Y , SOMOGYI,M. und TAUSSIG,A.E.:
Diabetes mellitus. Report of a Case Refactory to Insulin.
Arch. Int Med. (Am.) 40 : 676 - 685 , 1927

47.) GLEN,A. und EATON,J.C.:
Insulin Antagonism.
Quart. J. Med. 7 : 271 - 288 , 1938

48.) GOLDNER,M.G. und CLARK,D.E.:
The Insulinrequirement of man after Total Pancretectomy.
J. Clin. Endocrinol. 4 : 194 - 197 , 1944

49.) GOLDNER,M.G. und RICKETTS,H.T.:
Insulin Allergy, A Report of Eight Cases with Generaized Symptoms.
J. Clin. Endocrinol. 2 : 595 - 602 , 1942

50.) GORMAN,R.V., HARWOOD,R. und WHITE,P.D.:
Successful Treatment of Severe Diabetic Coma Complicated by Chronic Laryngeal Obstruction.
New Engl. J. Med. 234 : 500 - 503 , 1946

51.) GUTFREUND,H.:
The Molecular Weight of Insulin and its Dependence upon P_H Concentratio and Temperature.
Biochem. J. (Brit.) 42 : 544 - 548 , 1948

52.) GUTFREUND,H.:
The Reversible Dissociation of Insulin and its Minimum Molecular Weight.
Biochem. J. (Brit.) 50 : 564 - 569 , 1952

53.) HAAS,H.:
Arzneimittelallergien.
Arzneimittelforschung 2 : 326 - 331 , 1952

54.) HALLERMANN,A.:
Nebenerscheinungen bei Insulinanwendung.
Dtsch. med. Wschr. 56 : 1611 - 1612 , 1930

55.) HANSEN,K. und EYER,H.:
Insulin - Allergie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 174 : 133 - 142 , 1933

56.) HARFENIST,E.J. und CRAIG,L.C.:
Countercurrent Distribution Studies with Insulin.
J. Amer. Chem. Soc. 74 : 3083 - 3087 , 1952

57.) HARFENIST,E.J. und CRAIG,L.C.:
The Molecular Weight of Insulin.
J. Amer. Chem. Soc. 74 : 3087 - 3089 , 1952

58.) HARINGTON,C.R.:
Synthetic Immunochemistry.
J.Chem. Soc. (Brit.) : 119 - 128 , 1940

59.) HART,J.F. und VICENS,C.A.:
Association of extreme Insulinresistance with Allergy. Report of a Case.
J. Clin. Endocrinol. 1 : 399 - 401 , 1941

60.) HAUNZ,E.A.:
Present Status of Insulin Resistance.
Arch. Int. Med. (Am.) 83 : 515 - 527 , 1949

61.) HAUROWITZ,F.:
Chemistry and Biology of Proteins
New York, Academic Press S. 284 , 1950

62.) HEINSEN,H.A. und SCHEFFLER,H.:
Allergie gegen kristallines Insulin.
Ärztl. Wschr. 10 : 878 - 881 , 1955

63.) HEROLD,A.A.:
Insulin Allergy. Report of Severe Case with Successful Desensitization.
New Orleans Med. & Surg. J. 91 : 163 - 166 , 1938

64.) HERZOG,K.:
Beobachtungen über Insulin überempfindlichkeit und den Wert intracutaner Verträglichkeitsprüfungen für die Insulintherapie.
Z. klin. Med. 136 : 297 - 308 , 1939

65.) HOOKER,S.B. und BOYD,W.C.:
The Existence of Antigenic Determinats of Diverse Specificity in an Singel Protein; in two naural Proteins, Crystalline Duck Egg Albumin and Crystalline Hen Egg Albumin.
J. Immunol. 26 : 469 - 479 , 1934

66.) HOOKER,S.B. und BOYD,W.C.:
Widened Reactivity of Antibody Produced by Prolonges Immunisation.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 47 : 187 - 190 , 1941

67.) HUBBLE,D.:
Insulin Resistance.
Brit. Med. J. 4895 : 1022 - 1024 , 1954

68.) HULT,H. und JORPES,J.E.:
Is Insulin Antigenic?
Lancet I : 780 - 781 , 1949

69.) HURXTHAL,L.M. und MUSULIN,N.:
Clinical Endocrinology.
Philadelphia-London-Montreal, Lippincott, Volume 2 , Seite 1223, Jahr 1953

70.) JARLØV,N.V.:
Insulin Allergy and Insulin Resistance.
Rep. Steno Memor. Hosp. 4 : 79 - 85 , 1950

84.) LERMANN,J.:
Insulin Resistance - The Rôle of Immunity in its Production.
Amer. J. Med. Sci. 207 : 354 - 360 , 1944

85.) LEVI,J.I. und FRIEDMAN,H.T.:
Insulin Resistance in a Case of Diabetes Mellitus and Chronic Lymphatic Leukemia.
New England J. Med. 225 : 975 - 978 , 1941

86.) LINDNER,F.:
Chemie und Biochemie des Insulins.
Insulin und Insulintherapie,Herausgeber: Stich,W. u. Maske,H. Urban & Schwarzenberg, Berlin-München, 1956

87.) LJUNG,O,:
Recrystallized Insulin in Insulin Allergy. With Report of a Case of Insulin Resistance with Ligal and General Allergic Reactions.
Acta Med. Scand. 143 : 260 - 265 , 1952

88.) LOVELESS,H. und CANN,J.R.:
Distribution of Allergic And "Blocking" Activity in Human Proteins Fractionated by Electrophoresis Convection.
Science 117 : 105 - 108 , 1953

89.) LOWELL,F.C.:
Evidence for the Existence of Two Antibodies for Crystalline Insulin.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 50 : 167 - 172 , 1942

90.) LOWELL,F.C.:
Immunologig Studies in Insulinresistance. I. Report of a Case Exhibiting Variations in Resistance and Allergy to Insulin.
J. Clin. Invest. 23 : 225 - 231 , 1944

91.) LOWELL,F.C.:
Immunologic Studies in Insulin Resistance.II. The Presence of an Neutrlizing Factor in the Blood Exhibiting Some Characteristics of an Antibody.
J. Clin. Invest. 23 : 233 - 240 , 1944

92.) LOWELL,F.C.:
Immunologic Studies in Insulin Resistance. III. Measurement of an Insulin Antagonist in the Serum of an Insulin-Resistant Patient by the Blood Sugar Curve Method in Mice.
J. Clin. Inverst. 26 : 57 - 63 , 1947

93.) LOWELL,F.C. und FRANKLIN,W.:
Induced Insulin Resistance in the Rabbit.
J. Clin. Invest. 28 : 199 - 206 , 1949

94.) LÜBKEN,W.:
Insulinallergie und Insulinresistenz. Ein kasuistischer Beitrag.
J. Uni. Greifswald, Math.-Naturw. Reihe 1 : 236 - 238 , 1951/52

95.) MALMSTRÖM,G.:
Ein neues für Insulinüberempfindlichkeit geeignetes Insulinpräparat.
ref. Kongr. Zbl. inn Med. 110 : 164 , 1942

96.) MALTEN,H.:
Bekämpfung der Insulinallergie.
Münch. med. Wschr. 5 : 166 - 167 , 1938

97.) MARBLE,A.:
Insulin Resistance. Report of a Case of Marked Insunsitiveness of Long Duration without Demonstrable Cause.
Arch. Int. Med. (Am.) 62 : 432 - 446 , 1938

98.) MARBLE,A., FERNALD,A.T. und SMITH,R.M.:
Effect of Human Diabetic Plasma upon Blood Sugar Curves in Rabbits Following Insulin.
Endocrinology 26 : 735 - 742 , 1940

99.) MARTIN,W.P., MARTIN,H.E., LYSTER,R.W. und STROUSE,S.:
Insulin Resistance. Critical Survey of the Literature with the Report of an Case. J. Clin. Endocrinol. 1 : 387 - 397 , 1941

100.) McGAVACK,T.H., KLOTZ,S.D., VOGEL,M. und HART,J.F.:
Extreme Insulin Resistance. A Case Study.
J. Clin. Endocrinol. 6 : 747 - 757 , 1946

101.) MIDDLEBROOK,G. und DUBOS,R.J.:
Specific Serum Agglutination of Erythrocytes Sensitized with Extracts of Tubercle Baccilli.
J. Exper. Med. 88 : 521 - 528 , 1948

102.) MILLER,M.M. und BEARDWOOD,J.T.:
Proc. Amer. Diabetes Assoc. 8 : 71 - 73 , 1948
Hyposensitization Therapy in Patients with Local and Constitutional Reactions to Insulin.

103.) MOHLER,H.K. und GOLDBURGH,H.L.:
Diabetes Mellitus with Resistance to Insulin and Failure to Obtein Clinical Improvement from its Use. Report of 3 Cases.

Med. Clin. N. Amer. 15 : 343 - 352 , 1931

104.) NICHOLS,M.M.:
Insulin Allergy.Case Report,with Reponse to Boiled Insulin.
J. Pediatr. 46 : 314 - 316 , 1955

105.) OBERDISSE,K.:
Insulinresistnez und Diabetes Mellitus.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 193 : 274 - 287 , 1948

106.) PALEY,R.G. und TUNBRIDGE,R.E.:
Dermal Reactions to Insulin Therapy.
Diabetes 1 : 22 - 27 , 1952

107.) PALEY,R.G.:
Dermal Reactions to Insulin Therapy.
Lancet 1954:2: 1249 - 1250

108.) POLLACK,H. und LONG,E.R.:
Thrombosis of the Hepatic Artery with Sudden Resistance to Insulin in in a Diabetic Patient.
Arch. Pathol. 13 : 530 - 532 , 1932

134.) SCHWARZ,E. und KOLLER,F.:
Verwendung von gereinigten (umkristallisierten) Insulinpräparaten bei Zuständen von Insulinallergie.
Schweiz.Med. Wschr. 39 : 936 - 938 , 1949

135.) SCOTT,D.A.:
Further Studies on Crystalline Insulin.
J. Biol. Chem 92 : 281 - 288 , 1931

136.) SEHON,A.H., KAGE,M., McGARRY,E. und ROSE.B.:
Localization of an Insulin-Neutralizing Factor by Zone Electrophoresis in a Serum of an Insulin-Resistant Patient.
J. Labor. & Clin. Med. 45 : 765 - 770 , 1955

137.) SHEPARDSON.H.C., GOBLE,G. und WITHROW,P.B.:
Extreme Insulin Resistance in Diabetes.
California & West. Med. 60 : 201 - 204 , 1944

138.) SHEPPARD,J.G.H.:
Diabetic Coma treated with 56.000 Units of Insulin.
Brit. Med. J. 1 : 576 , 1949

139.) SHERRILL,J.W. und LAWRENCE,R. jr.:
Insulin Resistance. The Mechanisms Involved and the Influence of Infection and Refrigeration.
U.S. Armed Forc. Med. J. 1:1399 - 1309 , 1950

140.) SMELO,L.S.:
Lack of Response to Insulin. Report of a Patient Treated with Five Thousand Units per Twenty-four Hours.
South. Med. J. 40 : 333 - 340 , 1947

141.) SMELO,L.S.:
Insulin Resistance
Proc. Amer. Diab. Assoc. 8 : 75 - 111 , 1948

142.) STAVITSKY,A.B. und ARQUILLA,E.R.:
Estimation of Insulin and Antibodies to Insulin in Vitro by Hemagglutination and Hemolysis of Insulin-Treated Red Cells and Inhibition of these Reactions.
Fed. Proc. 12 : 461 , 1953

143.) STAVITSKY,A.B.:
Micromethodes for Study of Proteins and Antibodies. Procedure and General Applications of Hemagglutination and Hemagglutination Inhibition Reactions with Tannic Acid And Protein-Treated Red Blood Cells.
J. Immunol. 72 : 360 367 , 1954

144.) STEIGERWALD,H. und SPIELMANN,W.
Nachweis con Insulinantikörpern bei Diabetikern mit Insulinresistenz im Hämagglutinationstest und Coombstest.
Klin. Wschr. 34 : 80 - 84 , 1956

145.) STROOMANN,G.:
Anaphylaktische Erscheinungen nach Injektion von Insulin.
Med. Klin. 26 : 1523 , 1930

146.) TANNHAUSER,S.J. UND FULD,H.:
INSULINMANGELKOMA UND INSULINREFRAKTÄRES KOMA IM VERLAUFE EINES DIABETES MELLITUS.
KLIN. WSCHR. 12 : 252 - 258 , 1933

147.) TAUSSIG,A.E.:
A CASE OF DIABETES MELLITUS REFRACTORY TO INSULIN.
TRANS. ASSOC. AMER. PHYS. 62 : 166 - 177 , 1927

148.) TUFT,L.:
INSULIN HYPERSENSITIVENESS. IMMUNOLOGIX CONSIDERATIONS AND CASE REPORTS.
AMER. J. MED. SCI. 176 : 707 - 720 , 1928

149.) ULRICH,H., HOOKER,S.B. UND SMITH,H.H.:
ALLERGIC REACTION TO INSULIN.
NEW ENGLAND J. MED. 221 : 522 - 524 , 1939

150.) UMBER,F. UND ROSENBERG,M.:
ÜBER INSULINREFRAKTÄRE ZUCKERAUSSCHEIDUNGEN UND KLASSIFIKATION DES DIABETES AUF GRUND SEINES VERHALTENS GEGEÜBER INSULIN.
KLIN. WSCHR. 4 : 583 - 588 , 1925

151.) WASSERMANN,P. UND MIRSKY,I.A.
IMMUNOLOGICAL IDENTITY OF INSULIN FROM VARIOUS SPECIES.
ENDOCRINOLOGY 31 : 115 - 118 , 1942

152.) WASSERMANN,P., BROH-KAHN,R.H. UND MIRSKY,I.A.:
THE ANTIGENIC PROPERTIY OF INSULIN.
J. IMMUNOLOGY 38 : 213 - 219 , 1940

153.) WAUGH,J.M., DIXON,C.F.,CLAGETT,O.T., BOLLMAN,J.L., SPRAGUE,R.G. UND COMFORT,M.W.:
TOTALPANCREATECTOMY:A SYMPOSIUM PRESENTING FOUR SUCCESSFUL CASES AND A REPORT ON METABOLIC OBSERVATIONS.
PROC. STAFF. MEET. MAYO CLIN. 21 : 24 - 25 , 1946

154.) WAYBURN,E. UND BECKH,W.:
INSULINRESISTANCE IN DIABETES MELLITUS.
J. CLIN. ENDOCRIN. 2 : 511 - 515 , 1942

155.) WECHSLER,H.F., FARMER,L. UND URBAN,J.A.:
A CASE OF INSULIN ALLERGY SIMULATING CORONARY OCCLUSION.
J. LABOR. & CLIN. MED. 26 : 1090 - 1092 , 1941

156.) WEITZ,M.A.:
INSULIN HYPERSENSITIVITY WITH DESENSITIZATION. REPORT OF A CASE.
J. ALLERGY 14 : 220 - 226 , 1942

157.) WIENER,H.J.:
DIABETIC COMA REQUIRING UNPRECEDENTED AMOUNT OF INSULIN. REPORT OF A CASE MANIFESTIGN EXTREME INSULIN RESISTANCE.
AMER. J. MED. SCI. 196 : 211 - 217 , 1938

158.) WILDER,R.M., BOOTHBY,W.M., BARBORKA,C.J., KITCHEN,H.D. UND ADAMS,S.F.
CLINICAL OBSERVATION ON INSULIN.
J. METABOL. RES. 2 : 701 - 728 , 1922

NACHTRAG

159.) ELGEE,N.J., WILLIAMS,R.H. UND LEE,N.D.:
DISTRIBUTION AND DEGRADATION STUDIES WITH INSULIN J 131.
J. CLIN. INVEST. 33 : 1252 - 1260 , 1954

109.) PULLEN,R.L. UND SODERMANN,W.A.:
DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH HIRSUTISM AND UNUSUAL INSULIN RESISTANCE.
J. CLIN. ENDOCRINOL. 3 : 345 - 350 , 1943

110.) RAUSCH-STROOMANN,J.G. UND SAUER,H.:
ZUR FRAGE DER INSULINRESISTENZ DURCH ANTIKÖRPERBILDUNG.
KLIN. WSCHR. 31 : 551 - 555 , 1953

111.) REGAN,J.F., WESTRA,J. UND WILDER,R.M.:
INSULIN RESISTANCE. REPORT OF A CASE.
NEW ENGLAND J. MED. 223 : 745 - 750 , 1940

112.) ROOT,H.F.:
INSULINRESISTANCE AND BRONZE DIABETES.
NEW ENGLAND J. MED. 201 : 201 - 206 , 1929

113.) ROSE,C. UND BARRON,J.:
ANAPHYLACTIC SHOCK AL A COMPLICATION OF INSULIN COMA THERAPY.
BRIT. MED. J. NR. 4913 : 583 - 584 , 1955

114.) RUDY,A.:
URTICARIA AND INSULIN RESISTANCE WITH REFERENCE TO THE RELATION OF THE SKIN TO CARBOHYDRATE METABOLISM.
NEW ENGLAND J.MED. 204 : 791 - 796 , 1931

115.) RYLE,A.P., SANGER,F., SMITH,L.F. UND KITAI,R.:
THE DISULPHIDE BONDS OF INSULIN.
BIOCHEM J. 60 : 541 - 556 , 1955

116.) SAKEL,M.:
SCHIZOPHRENIEBEHANDLUNG MITTELS INSULIN-HYPOGLYKÄMIE ODER HYPUGLYKÄMISCHER SCHOCKS.
WIEN. MED. WSCHR. 84 : 1211 - 1214 UND 1265 - 1269 , 1934

117.) SAMMIS,F.E.:
HYPERSENSITIVENESS TO INSULIN.
J. ALLERGY 6 : 387 - 392 , 1934/35

118.) SANGER,F.:
FRACTIONATION OF OXIDIZED INSULIN.
BIOCHEM. J. 44 : 126 - 128 , 1949

119.) SANGER,F.:
THE TERMINAL PEPTIDES OF INSULIN
BIOCHEM. J. 45 : 563 - 574 , 1949

120.) SANGER,F.:UND TUPPY,H.:
THE AMINO-ACID SEQUENCE IN THE PHENYLALANYL CHAIN OF INSULIN.1. THE IDENDIFICATION OF LOWER PEPTIDES FROM PARTIAL HYDROLYSATES.
BICHEM. J. 49 : 463 - 481 , 1951

121.) SANGER,F. UND TUPPY,H.:
THE AMINO.ACID SEQUENCE IN THE PHENYLALANYL CHAIN OF INSULIN. 2. THE INVESTIGATION OF PEPTIDES FROM ENCYMIC HYDROLYSATES.
BIOCHE, J. 49 : 481 - 490 , 1951

122.) SANGER,F. und THOMPSON,E.O.P.:
The Amino-Acid Sequence in the Glycyl Chain of Insulin. 1. The Identification of Lower Peptides from Partial Hydrolysates.
Biochem. J. 53 : 353 - 366 , 1953

123.) SANGER,F. und THOMPSON,E.O.P.:
The Amino-Acid Sequence in the Glycyl Chain of Insulin. 2. The Investigation of Peptides from Enzymic Hydrolysates.
Biochem. J. 53 : 367 - 374 , 1953

124.) SANGER,F., THOMPSON,E.O.P. und KITAI,R.:
The Amide Groups of Insulin.
Biochem. J. 59 : 509 - 518 , 1955

125.) SCHÄFFER,E.L.:
Endokrinium und Allergie, 1 und 2;
Fortschr. Med. 73 : 199 - 200 und 229 - 230 , 1955

126.) SCHEFFLER,H.:
Lokalisierte allergische Hautreaktionen mit Pigmentablagerung nach Insulininjektion.
Medizinische 40 - 1409 - 1411 , 1955

127.) SCHEIFFARTH,F., FRENGER,W. und BRICHZY,W.:
Kollodium-Präcipitinreaktion und Erythrocytenagglutinationsreaktion. Vergleichende Untersuchungen zum Nachweis von Organ-Autoantikörpern.
Klin. Wschr. 33 : 445 - 447 , 1955

128.) SCHEIFFARTH,F. und FRENGER,W.:
Die Verwendbarkeit der passiven oder indirekten Hämagglutinations - Reaktion nach Boyden beim Nachweis von Antikörpern.
Blut " 2 : 102-107 , 1956

129.) SCHIRREN,C.G.:
Lokale Insulinanaphylaxie mit Pigmentwechselstörung bei Diabetes.
Klin. Wschr. 31 : 190 , 1953

130.) SCHIRREN,Y.C. und SAUER,H.:
Zur Frage der Insulinallergie.
Ärztl. Forschg. 10 : 175 - 178 , 1956

131.) SCHLOSS,J.J.:
Insulinresistance with Observation in Unusual Case.
Ann. Int. Med. 19 : 533 - 546 , 1943

132.) SCHMIDT,H.:
Fortschritte der Serologie.
Darmstadt, Dietrich Steinkopff, S. 352, 442, 860,: 1955

133.) SCHREIER,H.:
Insulin Resistance. Report of Clinical and Experimental Findings in an Insulinrefractory Case of Diabetes Mellitus.
New York J. Med. 43 : 1341 - 1343 , 1943

160.) HAUGAARD,N., VAUGHAN,M., HAUGAARD, E.S. UND STADIE,W.C.:
STUDIES OF RADIOACTIVE INJECTED LABELED INSULIN.
J. BIOL. CHEM. 208 : 549 - 563 , 1954

161.) KALLE,E., GERHARD,S.:
ÜBER 131 J-SIGNIERTES INSULIN; (ANWENDUNGSBEREICH UND GRENZEN DER NACHWEISMETHODE).
KLIN. WOCHSCH. 32 : 508 - 509 , 1954

162.) MIRSKY,I.A., BROH-KAHN, R.H.:
INACTIVATION OF INSULINBY TISSUE EXTRACTS; DISTRIBUTION AND PROPERTIES OF INSULIN INACTIVATING EXTRACTS (INSULINASE).
ARCH.BIOCHEM. 20 : 1 - 9 , 1949

163.) MIRSKY,I.A., PERISUTTI,G. UND DIXON,F.J.:
DESTRUCTION OF J 131 LABELED INSULIN BY LIVER SLICES.
PROC. SOC. EXPER. BIOL. & MED. 86 : 228 - 230 , 1954

164.) STADIE,W.C., HAUGAARD,N., HILLS,A.G. UND MARSH,J.B.:
CHEMICAL COMBINATION OF INSULIN WITH MUSCLE (DIAPHRAGM) OF NORMAL RAT.
AM. J. MED. SC. 218 : 265 - 274 , 1949

165.) TOMIZAWA,H.H.,NUTLEY,M.L., NARAHARA,H.T. UND WILLIAMS,R.H.:
THE MODE OF INACTIVATION OF INSULIN BY RAT LIVER EXTRACTS.
J. BIOL. CHEM. 214 : 285 - 294 , 1955

Photodruck von Photo Joni Erlangen